



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554815_0060

Aus dem Institut für Strahlenbiologie
Leiter: Prof. Dr. Dr. U. Hagen
der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH (GSF)
Neuherberg
vorgelegt über Prof. Dr. K. Tempel
Institut für Pharmakologie, Toxikologie, und Pharmazie
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. R. Schulz

Untersuchungen zur Lernfähigkeit der Ratte nach einer
pränatalen Gammastrahlenexposition niedriger Dosisleistung
zu verschiedenen Gestationszeitpunkten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

von
Bernhard Seitz
aus Hamberg

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Zucker
Referent: Prof. Dr. K. Tempel
Koreferent: Prof. Dr. J. Unshelm

Tag der Promotion: 25. Juli 1986

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Verzeichnis der wichtigsten Abkürzungen

1. Problemstellung	1
2. Einleitung	2
2.1 Gammastrahlen	2
2.1.1. Physikalische Natur und Wechselwirkung mit Materie	2
2.1.2. Größen, die die Wirksamkeit bestimmen	3
2.1.2.1. Dosis	3
2.1.2.2. Modifizierende Faktoren	4
2.1.2.3. Dosisleistung	5
2.2. Ontogenese	7
2.2.1. Ontogenese des ZNS bei Maus und Ratte	7
2.2.2. Bestrahlungseffekte während der Ontogenese	9
2.2.2.1. Makroskopisch-anatomisch nachweisbare Effekte	9
2.2.2.2. Histologisch nachweisbare Effekte	10
2.2.2.3. Funktionell nachweisbare Effekte	11
2.3. Verhaltensteratologie	11
2.3.1. Einteilung der Verhaltenstests	11
2.3.2. Bedingtes Verhalten	12
3. Material und Methoden	16
3.1. Tiermaterial	16
3.1.1. Haltung	16
3.1.2. Zucht	17
3.1.3. Behandlung	18
3.1.4. Geburt, Aufzucht	20

3.2.	Verhaltensuntersuchungen	22
3.2.1.	Operantes Verhalten	22
3.2.1.1.	Versuchsaufbau	22
3.2.1.2.	Versuchsablauf	23
3.2.1.3.	Versuchsauswertung	25
3.2.2.	Barren- und Recktest	28
4.	Ergebnisse	30
4.1.	Versuche mit operanter Konditionierung	30
4.1.1.	Circadianer Verlauf der Lernleistung	30
4.1.2.	Lernleistung verschiedener Behandlungsgruppen	31
4.1.3.	Vergleich der Lernleistung nach der Fläche unter der Kurve	32
4.1.4.	Auswertung nach der maximalen Lernleistung	34
4.1.5.	Statistische Auswertung der Versuche mit operanter Konditionierung	36
4.2.	Barren- und Recktest	39
4.3.	Gewichtsbestimmungen	40
4.3.1.	Gewichtsentwicklung der Muttertiere während der Trächtigkeit	40
4.3.2.	Gewichtsentwicklung der Testtiere	42
4.4.	Vergleich der Ergebnisse aus den zwei Versuchsansätzen (Bestrahlung mit hoher und niedriger Dosisleistung)	43
4.4.1.	Vergleichbarkeit der Versuche	43
4.4.2.	Vergleich der Flächen unter den Lernleistungskurven	44
4.4.3.	Vergleich der maximalen Lernleistungen	45

5. Diskussion	46
5.1. Operante Konditionierung	46
5.2. Barren- und Recktest	50
5.3. Vergleich: Operantes Verhalten - Motorische Reifung	52
5.4. Gewichtsbestimmungen	53
5.5. Einfluß der Dosisleistung	54
6. Zusammenfassung	56
7. Summary	58
8. Abbildungen 1 - 16 und Tabellen 1 und 2	60
9. Literaturverzeichnis	78
10. Danksagung	86
11. Lebenslauf	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Seite
1 Versuchskammer für Ratten.....	60
2 Skinner-Boxen.....	61
3 Flußdiagramm für die Testauswertung.....	62
4 Barrentest.....	63
5 Circadianer Verlauf der Lernleistung.....	64
6 Operantes Verhalten im Test DRH 4/2.....	65
7 Lernleistung (Gruppenvergleich).....	66
8 Verlauf der maximalen Lernleistung (L max).....	67
9 Maximale Lernleistung (Gruppenvergleich).....	68
10 Barrentest.....	69
11 Recktest.....	70
12 Tägliche Gewichtszunahme während der Trächtigkeit.....	71
13 Gewichtsvergleich (Testtiere).....	72
14 Vergleichbarkeit zweier Versuche.....	73
15 Lernleistung (Vergleich 0.01/1.00 Gy/min).....	74
16 Maximale Lernleistung (Vergl. 0.01/1.00 Gy/min).....	75

Tabelle

1 Zeitplan der Versuche.....	76
2 Auswerteprotokoll (Stufe I).....	77

Verzeichnis der wichtigsten Abkürzungen

A	: Ampère
C	: Coulomb, Einheit der elektrischen Ladung
DNS	: Desoxyribonucleinsäure
DRL	: Lernprogramm Differential Reinforcement of High Rate
DRL	: Lernprogramm Differential Reinforcement of Low Rate
FOA	: Focus - Objekt - Abstand
Gy	: Gray, Einheit der Energiedosis
Hd	: Hebeldruck
Hd on	: Hebeldruck in der Hellphase
Hd off	: Hebeldruck in der Dunkelphase
H-D	: Hell-Dunkel
IAEA	: International Atomic Energy Agency
J	: Joule, Einheit der Arbeit
keV	: Kiloelektronenvolt
L	: Lernleistung
LD	: Letaldosis
LED	: Light emitting diode (Leuchtanzeige)
LET	: Linearer Energietransfer
L max	: Maximale Lernleistung
Lx	: Lux, Einheit der Lichtstärke
MeV	: Megaelektronenvolt
min	: Minute
MEZ	: Mitteleuropäische Zeit
NCTR	: National Commission for Toxicological Research
p.c.	: post conceptionem
p.p.	: post partum
PT	: Vortraining (Preliminary Training)
q	: Bewertungsfaktor für ionisierende Strahlung zur Ermittlung der Äquivalentdosis
R	: Röntgen, alte Einheit der Ionendosis
rd	: Rad, alte Einheit der Energiedosis
Ri	: Reinforcement (Belohnung)
RNA	: Ribonucleinsäure
SFF	: Spezifisch pathogenfrei

Std : Stunde
Sv : Sievert, Einheit der Äquivalentdosis
ZNS : Zentralnervensystem

1. Problemstellung

Ionisierende Strahlung ist ein bekanntes und vielfach untersuchtes Teratogen. Die Bandbreite der Schäden, die durch sie verursacht werden, reicht vom embryonalen Fruchttod über Mißbildungen und funktionelle Störungen bis in einen Bereich, in dem Abweichungen vom Normalzustand nicht mehr ohne weiteres nachweisbar sind. Bei der Abschätzung des pränatalen Strahlenrisikos des Menschen interessiert vor allem der untere Dosisbereich, wo man oft morphologisch keine Schäden mehr finden kann. Hier bietet es sich an, funktionelle Abweichungen, speziell des Verhaltens zu untersuchen. In einem vorausgegangenem Experiment wurde untersucht, wie sich eine Strahlendosis von jeweils 0.60 Gy, bei einer Dosisleistung von 1.0 Gy/min, auf das Lernverhalten von Ratten auswirkte, wenn sie am 11., 13. oder 16. Gestationstag verabreicht wurde. Dazu wurden die Tiere mit standardisierten Aufgaben aus dem Bereich der operanten Konditionierung konfrontiert. Da die teratogene Wirksamkeit von ionisierenden Strahlen nicht durch die Dosis und den Zeitpunkt post conceptionem, an dem sie einwirken, allein bestimmt ist, sollte in Zusammenhang mit dieser Arbeit untersucht werden, wie sich eine Verminderung der Dosisleistung um den Faktor 100, bei sonst gleich gehaltenen Bedingungen, auswirkt. Weiterhin sollte geprüft werden, ob und wie sich solche Versuche vergleichen lassen. Zusätzlich wurden Experimente durchgeführt, mit denen es anderen Autoren gelungen war, in niedrigem Dosisbereich Unterschiede zu unbehandelten Kontrolltieren zu finden.

2. Einleitung

2.1. Gammastrahlen

2.1.1. Physikalische Natur und Wechselwirkung mit Materie

Gammastrahlen sind energiereiche, elektromagnetische Wellen, die beim radioaktiven Zerfall entstehen. Viele Zerfälle führen nicht unmittelbar zum stabilen Grundzustand, sondern zu angeregten Kernzuständen, die erst nach Abgabe der Überschußenergie in Form von Photonen stabil werden (Tempel 1983). Entsprechend den charakteristischen Frequenzen des Nuklids ist das Gammaskpektrum aus diskreten Linien zusammengesetzt. Beim Zerfall von Kobalt-60 zu Nickel werden zum Beispiel ein Beta-Teilchen (0.31 MeV) und Gammaquanten von 1.17 und 1.33 MeV freigesetzt.

Wenn Gammastrahlen auf Materie treffen, werden sie geschwächt, das heißt, sie verlieren an Energie. Dabei spielen, je nach Energiegehalt der Strahlung und Absorptionsmaterial im wesentlichen drei Absorptionsmechanismen eine Rolle:

Beim photoelektrischen Effekt wird die Energie eines Photons vollständig auf ein Elektron übertragen. Dieses wird aus dem Atom herausgelöst, und das entsprechende Molekül wird ionisiert. Das Elektron erhält eine kinetische Energie, die der um die Bindungsenergie verminderten Quantenenergie entspricht. Dieser Effekt ist bis zu einer Quantenenergie von etwa 50 keV von Bedeutung.

Beim Comptoneffekt trifft ein Photon auf ein Elektron und schlägt es aus der Atomhülle. Das Photon wird

hierbei aber nicht vernichtet, sondern nur geschwächt und gestreut, so daß es erneut in Wechselwirkung mit dem Absorber treten kann. Dieser Effekt ist die häufigste Wechselwirkung von Strahlung mit biologischen Materialien in einem Energiebereich von 50 keV bis 20 MeV.

Der Paarbildungseffekt ist ein Beispiel für die Umwandlung von Energie in Materie. Ein Strahlenquant von mehr als 1.02 MeV kann in Wechselwirkung mit dem Coulomb'schen Feld des Atomkerns treten und dabei umgewandelt werden in ein Elektron und ein Positron. Diese können ihrerseits wieder ionisieren, bis ihre kinetische Energie aufgebraucht ist. Dann verbindet sich das Positron wieder mit einem Elektron, und die Masse der beiden Teilchen wird in Energie (Röntgenquanten) zurückverwandelt. Bedeutung erlangt dieser Effekt im biologischen Bereich erst bei Quantenenergien über 20 - 30 MeV.

2.1.2. Größen, die die Wirksamkeit bestimmen

2.1.2.1. Dosis

Zur Quantifizierung von Strahlenmengen dienen verschiedene Dosisbegriffe, von denen die Ionendosis und die Energiedosis im Vordergrund stehen.

Die Ionendosis ist der Quotient aus der Ladung der in einem Volumenelement einer luftgefüllten Ionisationskammer durch Bestrahlung gebildeten Ionen eines Vorzeichens und der Masse dieses Volumenelementes (S.I.-Einheit: C/kg).

Die Energiedosis entspricht dem Quotienten aus der auf das Volumenelement eines beliebigen Materials

übertragenen Energie und der Masse dieses Volumenelementes (S.I.-Einheit: J/kg = Gy (Gray)).

Die frühere Einheit für die Ionendosis war das Röntgen;

$$1 \text{ R} = 2.58 \cdot 10^{-4} \text{ C/kg},$$

für die Energiedosis das Rad

$$1 \text{ rd} = 0.01 \text{ Gy}.$$

Die Umrechnung von Ionen- in Energiedosis ist möglich, wenn man die mittlere Energie für eine Ionisation in dem betreffenden Material mit der Zahl der Ionisationen (Ionendosis) multipliziert. Der Umrechnungsfaktor Ionen-Energie-Dosis ändert sich für verschiedene Gewebe und Strahlenqualitäten.

2.1.2.2. Modifizierende Faktoren

Wenn ionisierende Strahlen auf biologische Gewebe einwirken, kann die Stärke der Wirkung nicht nur auf Grund von physikalischen Größen, wie Ionendosis oder Energiedosis, abgeschätzt werden. Hier müssen auch die Eigenschaften des durchstrahlten biologischen Materials, wie Proliferationsaktivität und Differenzierungs- und Reifungsgrad, als Parameter berücksichtigt werden; ferner spielen die Strahlenqualität und vor allem die zeitliche Dosisverteilung eine Rolle.

Um die biologische Wirkung verschiedener Strahlenarten besser miteinander vergleichen zu können, wurde ein Bewertungsfaktor q eingeführt, mit dem die Energiedosis multipliziert wird, um die Äquivalentdosis zu erhalten. Die Einheit für die Äquivalentdosis ist das Sievert (Sv) und wird ebenso wie das Gray in J/kg gemessen. Der Bewertungsfaktor q hängt im wesentlichen vom linearen Energietransfer (LET) der Strahlung ab. Darunter versteht man den Energieverlust eines Teilchens oder

Quants je Wegelement der Teilchen- oder Quantenbahn. Die biologische Wirksamkeit erhöht sich mit steigendem LET, da dann die Ionisationen dichter liegen.

2.1.2.3. Dosisleistung

Aber selbst nach Korrektur der Energiedosis auf die Äquivalentdosis können gleiche Dosen verschiedene Wirkungen haben, besonders wenn man die zeitliche Dosisverteilung ändert. Dies kann entweder durch Aufteilung in mehrere Teildosen (Fraktionierung) oder durch Streckung über einen längeren Zeitraum ohne Unterbrechung des Bestrahlungsvorgangs (Protrahierung) geschehen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Dosisleistung einer Bestrahlung um den Faktor 100 gegenüber einer vergleichbaren anderen Arbeit (Maiershofer, 1985) vermindert und die Auswirkungen dieser Protrahierung auf die Lernfähigkeit von Ratten untersucht. Deshalb soll hier näher auf den Einfluß der Dosisleistung eingegangen werden.

Hall (1972) hat das Dosisleistungsspektrum in vier Hauptbereiche aufgeteilt:

1. Ultrahohe Dosisleistung (für gepulste Bestrahlungen in Bruchteilen einer Sekunde)
2. Hohe Dosisleistung (in akuten Behandlungen von wenigen Minuten)
3. Niedrige Dosisleistung (in protrahierten Anwendungen von Stunden oder Tagen)
4. Sehr niedrige Dosisleistung (für Daueranwendungen über Wochen, Monate oder gar Jahre).

Alle diese Dosisleistungsbereiche sind in der Radiobiologie schon untersucht worden. In der klinischen Radiotherapie wurden bisher aber nur die Bereiche 2 und 3 routinemäßig angewendet. In diesem Bereich zwischen 0.1 Gy/h und 10 Gy/min wurden vor allem auch unter Berücksichtigung von Zellkulturen die deutlichsten Dosisleistungseffekte festgestellt. Charakteristisch ist dabei, daß mit zunehmender Protrahierung die Schäden im bestrahlten Material abnehmen. Dies wird damit erklärt, daß bereits während der Bestrahlung Reparationsvorgänge einsetzen, die subletale Schäden beheben, noch bevor durch weitere "Treffer" eine Reparatur unmöglich wird. Hall und Bedford (1964) haben HeLa-Zellen über einen Bereich von 7.3 Gy/min bis 0.095 Gy/h untersucht und herausgefunden, daß der stärkste Dosisleistungseffekt auf Zellen im Bereich von 1 Gy/min und 0.01 Gy/min auftritt. Darunter und darüber variierten die Parameter für die Überlebenskurve nur wenig oder überhaupt nicht. Im Dosisleistungsbereich über 1 Gy/min fanden Ainsworth et al. (1964) bei der Untersuchung der LD 50/30 von Mäusen über einen Bereich von 1 bis 10 000 Gy/min keinen Dosisleistungseffekt. Ling et al. (1984) wiesen einen Dosisleistungseffekt bei Zellen des chinesischen Hamsters in einem Bereich von 1 - 10 Gy/min nach. Die Autoren bestrahlten auch bei verschiedenen Sauerstoffspannungen, wobei sich ergab, daß eine akute Hypoxie in der Zellkultur die Reparatur von subletalen Schäden nicht hemmte; demgegenüber sah Hall (1972) bei der Bestrahlung von HeLa-Zellen unter extremer Hypoxie keinen Dosisleistungseffekt und führte dies darauf zurück, daß für die Reparatur während der Bestrahlung mit niedriger Dosisleistung Sauerstoff unabdingbar sei.

An Rattenembryonen (9. Gestationstag) untersuchte Brent (1971) den Dosisleistungseffekt einer Bestrahlung mit 1.5 Gy bei 1 Gy/min und 0.005 Gy/min. Die

protrahierte Exposition hatte geringere letale, mißbildende und wachstumshemmende Einflüsse. Martin (1977) bestrahlte Ratten am 18. Gestationstag mit Dosen von 0.40, 0.80, 1.60, 2.00 und 2.40 Gy, wobei Dosisleistungen von 0.01, 0.03, 0.10 und 0.47 Gy/min verwendet wurden. Zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Geburt, bis zu einem Alter von 160 Tagen, wurden verschiedene Parameter am Gehirn (Cortexgewicht, Gewicht des übrigen Gehirns, DNA-, RNA- und Proteingehalt von Cortex und Rest) untersucht. Verminderungen in den untersuchten Parametern waren deutlicher mit zunehmender Dosis und zunehmender Dosisleistung. Allerdings war bei den geringeren Dosierungen (0.4 und 0.8 Gy) kein Einfluß der Dosisleistung erkennbar.

Während einer Bestrahlung mit sehr niedriger Dosisleistung geht die Zellteilung weiter. Alle reparablen Schäden werden während der Exposition behoben. Nur die nicht reparierbaren Schäden verbleiben und akkumulieren (Tempel, 1983).

2.2. Ontogenese

2.2.1. Ontogenese des ZNS bei Maus und Ratte

Eine pränatale Strahlenbelastung kann nur im Zusammenhang mit dem ontogenetischen Entwicklungsstand zum Zeitpunkt der Bestrahlung beurteilt werden. Deshalb soll hier kurz auf die Ontogenese des Zentralnervensystems bei Maus und Ratte eingegangen werden (Michel, 1977; Morriss-Kay, 1981; SSK, 1984).

Generell teilt man die Ontogenese in drei Hauptphasen ein:

1. Präimplantationsphase (Blastogenese)
2. Organbildungsperiode (Embryogenese)
3. Fetalperiode (Fetogenese)

Bei der Ratte dauern die Präimplantationszeit von der Befruchtung bis zum 7. Tag post conceptionem (p.c.), die Organogenese vom 8. bis zum 15. Tag und die Fetalperiode vom 16. Tag bis zur Geburt am 22. Tag p.c.. Die Entwicklung des Gehirns beginnt in der frühen Organogenese und erstreckt sich bis ins peri- und postnatale Alter (Kleinhirn).

Bei der Neurulation wölbt sich die Neuralplatte, eine ektodermale Struktur, ein; durch Leistenschluß entsteht das Neuralrohr mit der Vorderhirnanlage. Bei der Maus, die der Ratte wegen der kürzeren Tragezeit in der Entwicklung um 1 - 2 Tage voraus ist, geschieht dies am 8. Tag p.c.. Am Tag 8.5 p.c. schließt sich die vordere Neuropore, und es formen sich drei primäre Hirnbläschen aus. Die Vorderhirnanlage stülpt sich am 10. Tag p.c. vor. Bis zum 13. Tag p.c. ist die Stammhirnentwicklung abgeschlossen. Die Ausbildung von Kerngebieten schreitet voran, während die noch wenig differenzierte Kleinhirnanlage erst jetzt sichtbar wird. Im Laufe der Fetalperiode ist die Zellreifung im Stammhirn bereits weit vorangeschritten. Im Cortex tritt sie erst jetzt in ein intensives Stadium. Der cortikale Schichtenaufbau im Vorder- und Kleinhirn vollendet sich bei Nesthockern, wie Maus und Ratte, erst in den ersten Wochen nach der Geburt (Hicks et al. 1959).

2.2.2. Bestrahlungseffekte während der Ontogenese

2.2.2.1. Makroskopisch-anatomisch nachweisbare Effekte

Je nach Entwicklungsstand kann ein teratogenes Agens ganz verschiedene, aber für den jeweiligen Zeitpunkt p.c. charakteristische Wirkungen haben.

Für grobe Mißbildungen am Gehirn der Ratte hat Hicks (1953) eine Zeittafel aufgestellt:

In den ersten acht Gestationstagen konnten nach einer Bestrahlung keine Mißbildungen gefunden werden. Am neunten Tag traten Anencephalie und multiple Kopfmißbildungen auf; am elften und zwölften Tag p.c. zeigten sich Encephalozele und kraniocerebrale Schäden, wobei Hydrocephalus und enger Aquädukt für den elften Tag charakteristisch waren. Vom 13. bis 16. Tag p.c. wurden schwere Mißbildungen des Großhirns und Corpus striatum sichtbar. Das Corpus callosum wurde nach einer Bestrahlung innerhalb des Zeitraums vom 9. bis 19. Tag p.c. kaum oder gar nicht ausgebildet. Auf die besondere Empfindlichkeit des Corpus callosum wiesen auch Konermann u. Metzger (1980) hin. Das Kleinhirn reagierte um so empfindlicher, je näher der Bestrahlungszeitpunkt beim Geburtstermin lag.

Abgesehen vom Gestationsalter, gab es noch Unterschiede in der Radiosensibilität, die mit dem phylogenetischen Alter der verschiedenen Gehirnstrukturen korreliert werden können. So waren die älteren Strukturen des Paläopallium besonders resistent. Das Diencephalon und das Archipallium waren mäßig und das Neopallium sehr strahlenempfindlich - unter Berücksichtigung makroskopisch-anatomischer Effekte (Wolsky 1982).

Im allgemeinen gilt aber, daß geringere Dosen geringere Schäden verursachen.

2.2.2.2. Histologisch nachweisbare Effekte

Strahleninduzierte Schäden, die makroskopisch-anatomisch nicht mehr offenkundig in Erscheinung traten, wurden oft mit histologischen Methoden nachgewiesen (vgl. z. B. Aleksandrovskaja (1961), Altman et al. (1968), Brizzee et al. (1962, 1967), Hicks u. D'Amato (1963, 1980a, 1980b), Hopewell u. Cavanagh (1972), Kövecses u. Unger (1982), Konermann u. Metzger (1980), Konermann u. Schwald (1980)). Die Effekte beruhten meist auf einem selektiven Verlust von Neuroepithel- und postmitotischen Wanderzellen in den periventrikulären Bildungszonen. Es waren also die Zellbildung und die Zellwanderung gestört, was sich histologisch in einem Blastemverlust und in Störungen des räumlichen Aufbaus äußerte. Die besondere Strahlenempfindlichkeit von postmitotischen Wanderzellen auf dem Weg von ihrem Bildungs- zum Bestimmungsort wurde durch die Kombination von Bestrahlung und Tritium-Thymidin-Autoradiographie nachgewiesen (Altman et al., 1968). Daraus läßt sich ableiten, daß die Hauptursache für den Zelltod nach pränatalem Strahleninsult am Gehirn weniger die Schäden an der DNA sind, sondern die Zellmechanismen betreffen, die für die Wanderung zuständig sind.

Histologisch konnten bisher Schäden bis in den Bereich von 0.10 - 0.40 Gy nachgewiesen werden (Hicks u. D'Amato, 1963; Konermann u. Metzger, 1980).

2.2.2.3. Funktionell nachweisbare Effekte

Können histologisch keine Wirkungen (mehr) gefunden werden, bietet es sich an, nach funktionellen Auswirkungen einer Noxe zu suchen, weil die Funktion oft empfindlicher auf Schäden reagiert als die Morphe (Bornhausen et al. 1980). Solche funktionellen Änderungen können schon nach ganz geringen Störungen ohne biochemisches oder anatomisches Substrat auftreten. Eine der grundlegenden Annahmen der Verhaltensteratologie ist, daß funktionelle Abweichungen schon vorhanden sein können, wenn morphologisch keine Normabweichungen festgestellt werden. Andererseits ist es von allgemeinem Interesse, wie morphologische und funktionelle Abweichungen korreliert sind.

Zur Untersuchung solcher Störungen steht eine ganze Reihe von Tests zur Verfügung. Man teilt sie nach Jensh (1983, 1985) in zwei Hauptgruppen ein:

- Körperliche Entwicklungstests und
- Verhaltenstests

2.3. Verhaltensteratologie

2.3.1. Einteilung der Verhaltenstests

Verhaltensteratologische Untersuchungen teilte Jensh (1983, 1985) in vier Gruppen ein:

- Reflexentwicklungstests
- Bewegungs- und Koordinationstests
- Prüfung des Spontanverhaltens
- Prüfung bedingten Verhaltens

Zu den Reflexentwicklungstests zählt u.a. die Prüfung der negativen Geotaxis. Dabei wird die z.B. 6 Tage alte

Ratte mit dem Kopf nach unten auf ein Brett gesetzt, das in einem Winkel von 45 Grad Grad geneigt ist, und die Zeit gemessen, bis sie sich umgedreht hat. Zur genannten Testgruppe gehört auch das "surface righting". Dabei wird die Ratte auf den Rücken gelegt, kurz festgehalten, und dann die Zeit vom Loslassen bis zur Aufrichtung gemessen.

Bewegungs- und Koordinationstests sind unter anderen der Barren- und der Recktest, die auch im Zusammenhang mit dieser Arbeit durchgeführt wurden (s. 3.2.2.).

Das Spontanverhalten wird zum Beispiel im "open field"-Test geprüft. Er besteht darin, daß über einen bestimmten Zeitraum verschiedene Verhaltensmuster beobachtet und registriert werden (z.B. Exploratives Verhalten, Aufrichten, Körperpflege, Defäkation usw.).

2.3.2. Bedingtes Verhalten

Dazu gehören auch Experimente der operanten Konditionierung; da in dieser Arbeit auf solche Versuche das Hauptgewicht gelegt wurde, soll darauf, sowie auf einige in diesem Zusammenhang wichtige Begriffe näher eingegangen werden.

Bedingtes Verhalten - Unbedingtes Verhalten

Bedingtes Verhalten muß erlernt (konditioniert) werden. Es steht damit im Gegensatz zu unbedingtem Verhalten. Bei unbedingtem Verhalten antwortet das Tier auf einen Reiz (unbedingter Reiz) immer und unbedingt mit einer bestimmten Reaktion (unbedingte Reaktion). Beispiele dafür sind Reflexe: Bietet man einem Hund Futter an (unbedingter Reiz), so wird er vermehrt speicheln (unbedingte Reaktion, Reflex).

Klassische Konditionierung

Etwa ein Ton zum Zeitpunkt des Futterangebots kann die Speichelsekretion nicht erhöhen. Der Ton ist zunächst ein neutraler Reiz. Tritt dieser neutrale Reiz immer zusammen mit dem Futter auf, so wird er allmählich zum bedingten Reiz, das heißt, der Ton allein kann die Speichelsekretion erhöhen (bedingte Reaktion). Den Vorgang, der zur Erlernung der Bedeutung eines zunächst neutralen Reizes führt, und somit eine bestimmte Reaktion auslöst, nennt man klassische Konditionierung. Sie wurde von dem russischen Physiologen I. Pawlow (1849-1936) entdeckt.

Instrumentelle Konditionierung

Bei der instrumentellen Konditionierung wird die Bedeutung einer vom Tier ausgeführten Bewegung oder Tätigkeit (Wirkreaktion) gelernt. Man nennt diesen Lernprozeß auch operantes Konditionieren, was Lamprecht (1972) mit "handelndes Erwerben bedingter Reaktionen" übersetzte. Die gewünschte Verhaltensweise muß zunächst einmal spontan geäußert werden. Folgt ihr dann immer wieder eine Belohnung, so führt das Tier diese Verhaltensweise in der entsprechenden Stimmung immer häufiger aus. Die Verhaltensweise wird konditioniert. Die Belohnung nannte Pawlow bestärkender Reiz oder Bestärkung (reinforcement bei Skinner). Die Voraussetzung dafür, daß ein Reiz bestärkend wirken kann, ist das Bedürfnis des Tieres danach. Es muß z.B. Hunger haben, damit man es mit Futter belohnen kann. Bei der operanten Konditionierung wird die Wirkreaktion freiwillig erbracht (der Organismus kontrolliert), während bei der klassischen Konditionierung die Reaktion automatisch ausgelöst wird (der Organismus wird kontrolliert) (Angermeier, 1972).

Lernen

Die Verknüpfung der Wirkreaktion mit der Bestärkung ist ein Lernvorgang.

Lernen ist eine relativ dauerhafte Verhaltensänderung aufgrund von Erfahrung (Tarpy, 1979). Verhaltensänderungen können auch durch andere Faktoren, wie Ermüdung oder Reifung bewirkt werden. So entsteht das Sexualverhalten hauptsächlich durch Reifung und wird nur zum kleinsten Teil gelernt. Verhaltensänderung aufgrund von Ermüdung oder anderen motivationalen Faktoren sind nicht dauerhaft und gelten deshalb nach der obigen Definition auch nicht als Beispiele von Lernen.

Lernleistung

Wenn ein Tier in einem Verhaltenstest etwas gelernt hat, so wird es in einer bestimmten Testsituation ein bestimmtes Verhalten zeigen. Dieses Verhalten bezeichnet man als Lernleistung. Nur über die Lernleistung kann man auf den zugrunde liegenden Prozeß, das Lernen selbst, schließen. Sie ist somit das einzige Maß, mit dem etwas Gelerntes erfaßt werden kann. Jedoch kann man wegen einer schlechten Lernleistung nicht ausschließen, daß Lernen stattgefunden hat, d.h. daß das Tier eine Leistung hätte erbringen können, wenn es zum Beispiel besser motiviert gewesen wäre. Eine der Schwierigkeiten bei der Interpretation aller Verhaltenstests besteht darin, daß die gezeigte Leistung nicht dem entspricht, was das Tier tatsächlich gelernt hat.

Die Lernleistung wird vielmehr von vielen Faktoren beeinflusst. Der wichtigste davon ist die Motivation. Ein Tier, das keinen Hunger hat, bemüht sich nicht um

Futterbelohnungen.

Ein anderer Faktor ist die Aktivität. So drücken Ratten in ihrer Ruhephase weniger häufig einen Hebel als in der Wachphase.

Bei Versuchen, die unmittelbar von Menschen geleitet werden, hat der Experimentator einen sehr großen, wenn auch für ihn unbewußten Einfluß auf die Lernleistung, so daß solche Versuche allein deshalb oft nicht reproduzierbar sind (Bornhausen, 1985).

Der Einfluß der oben beschriebenen Faktoren kann bei Versuchen mit operanter Konditionierung relativ klein gehalten werden. So können solche Versuche ohne Beeinflussung durch den Experimentator von Mikrocomputern gesteuert und registriert werden. Wenn derartige Versuche ununterbrochen über mehrere Tage geführt werden, fällt die momentane Aktivität nicht in dem Maße ins Gewicht, wie wenn nur kurze Zeit getestet würde. Schließlich ist es möglich, eine gleichmäßige Motivation (Hunger) aufrecht zu erhalten, indem die Zeiten mit Futterbelohnungen begrenzt werden.

In dieser Arbeit wurde mit einem solchen Versuchsaufbau der Einfluß einer pränatalen Strahlenbelastung zu verschiedenen Gestationszeitpunkten auf die Lernfähigkeit der Ratte untersucht.

3. Material und Methoden

3.1. Tiermaterial

Sämtliche Versuche wurden mit Wistar Ratten aus der SPF-Zucht der GSF Neuherberg durchgeführt.

3.1.1. Haltung

Als Tierställe dienten zwei Räume, die den übrigen Laborräumen angegliedert waren. Sie waren, wie alle anderen Versuchsräume, vollklimatisiert:

-Temperatur: $23 \pm 1^{\circ}\text{C}$

-Luftfeuchtigkeit: $57 \pm 2\%$

-Hell/Dunkelrhythmus: 14 Std. hell (Beginn Hellphase: 07.00 Uhr MEZ)

-Helligkeit: ca. 150 Lx (weiße Leuchtstoffröhren)

An den Wänden befanden sich Halterungen für die Rattenkäfige. Es wurden ausschließlich Standard-Makrolon-Käfige vom Typ 2 (40 x 25 x 15 cm), die mit einem Drahtgitter abgedeckt waren, verwendet. Pro Käfig wurden zwei Ratten gehalten; nur die Zuchtböcke saßen einzeln. Als Einstreu dienten staubarme Hobelspäne. Futter und Wasser standen den Tieren jederzeit ad libitum zur Verfügung. Das Wasser in den Tränkeflaschen (Leitungswasser) wurde zweimal wöchentlich gewechselt. Einmal pro Woche wurden die Tiere in frische Käfige mit neuer Einstreu umgesetzt und Futter ergänzt. Es wurde ein pelletiertes, standardisiertes, pathogenfreies Alleinfuttermittel für Ratten und Mäuse (Altromin 1324) verwendet.

Zur Kontrolle der körperlichen Entwicklung und auch als zusätzliche Untersuchung wurden die Tiere in regelmäßigen Abständen gewogen. Dazu war eine Tierwaage (Sartorius, Modell 3716 MP) vorhanden, die an einen Laborrechner (Commodore VC 20) mit einem Drucker und einem Diskettenlaufwerk angeschlossen war. Bei einem Wägebereich bis 1200 g betrug ihre Genauigkeit ein Zehntel Gramm. Pro Tier wurden automatisch fünf Wägungen durchgeführt; die Werte wurden an den Computer weitergegeben, der den Mittelwert bildete, auf Diskette speicherte und über den Drucker ausgab.

3.1.2. Zucht

Da die Versuche mit pränatal behandelten Tieren durchgeführt werden sollten, mußte zunächst gezüchtet werden. Als Elterntiere standen 22 Weibchen, die noch nicht geboren hatten, und 15 Böcke zur Verfügung. Alle Zuchttiere waren bei Versuchsbeginn etwa drei Monate alt. Nach einer kurzen Akklimatisationszeit (5 Tage) wurden am späten Nachmittag (17.00 Uhr) jeweils zwei Weibchen zu einem Bock in den Käfig gesetzt. Am nächsten Morgen (08.00 Uhr) wurden die Tiere getrennt und die Weibchen daraufhin untersucht, ob sie belegt worden waren. Dazu wurde mit einem Wattestäbchen, das mit physiologischer Kochsalzlösung getränkt war, ein Vaginalabstrich angefertigt und mikroskopisch untersucht. Wurden Spermien gefunden, so galt die Ratte als trächtig (Gestationstag 0) (NCTR, 1980). Sie wurde gewogen und allein in einen Käfig gesetzt. Zur weiteren Kontrolle der Trächtigkeit wurde sie wöchentlich (Tag 7, Tag 14, Tag 21 p.c.) gewogen. Die Weibchen, in deren Abstrich keine Spermien zu finden waren, wurden in der nächsten Nacht wieder zum Bock gesetzt, bis genügend

trächtige Tiere für die weiteren Versuche zur Verfügung standen. Es waren vier Behandlungsgruppen und pro Gruppe fünf trächtige Weibchen vorgesehen.

3.1.3. Behandlung

Die Behandlung der trächtigen Ratten mit Gammastrahlen sollte am 11., 13. oder 16. Tag p.c. erfolgen. Eine weitere Gruppe sollte scheinbestrahlt werden (16. Tag p.c.). Dies war deshalb notwendig, weil die Behandlung mit einem Stress für die Muttertiere verbunden war, der sich sowohl auf die Feten, als auch auf das spätere Mutterverhalten und dadurch indirekt auf die Nachkommen auswirken konnte (Thompson, 1957). Die Zuordnung der Muttertiere zu den einzelnen Behandlungsgruppen erfolgte so, daß die voraussichtlichen Geburtstermine innerhalb einer Gruppe möglichst eng beieinander lagen. Als Bestrahlungsanlage diente ein Kobalt 60-Teletherapiegerät vom Typ ELDRADO 78 (Atomic Energy of Canada Ltd.).

Bei einem Bestrahlungsfeld von 11 cm x 11 cm und einem Fokus-Objekt-Abstand von 1 m wurde zum Bestrahlungszeitpunkt eine Ionendosisleistung von 50 R/min (0.000215 A/kg) abgegeben.

Um die gewünschte Dosisleistung von 0.01 Gy/min zu erhalten, wurden ein Filter von 2.8 cm Blei + 0.5 cm Aluminium benötigt und der Fokus-Objekt-Abstand (FOA) auf 2.70 m eingestellt. Das Bestrahlungsfeld war 50 cm x 50 cm groß. Bei diesem FOA konnte ein Dosisabfall zum Rand des Bestrahlungsfeldes von unter 5 % gemessen werden. Die Strahlung war also innerhalb dieses Bestrahlungsfeldes hinreichend homogen. Die Dosis in Rattenmitte wurde in einem Plexiglasphantom (4 cm x 5 cm x 13 cm) mit einem Ionisationskammerdosimeter (Farmer) gemessen.

Da die Bestrahlung bei der gewünschten Dosisleistung pro Tier eine Stunde dauerte, und die Tiere möglichst zur gleichen Tageszeit bestrahlt werden sollten, war es nötig, mehrere Mütter gleichzeitig zu behandeln. Dazu wurden jeweils 5 Tiere einzeln in Plastikboxen von 160 mm x 100 mm x 50 mm lichter Weite eingesperrt.

Sie wurden im Bestrahlungsfeld auf der Unterlage (33 cm x 33 cm Styropor) so angeordnet, daß zwischen den Boxen jeweils 1 cm Abstand für einen ungehinderten Luftaustausch blieb. Alle 5 Boxen gemeinsam bedeckten eine Fläche von 27 cm x 33 cm und waren so innerhalb der Grenzen des Bestrahlungsfeldes angeordnet.

Die Bestrahlung erfolgte an drei Tagen jeweils am späten Vormittag. Die Kontrolltiere wurden am 16. Tag scheinbestrahlt.

3.1.4. Geburt

Da Ratten etwa 22 Tage tragen, wurde, beginnend mit dem 21. Gestationstag, täglich zweimal (08.00 Uhr und 16.00 Uhr) nachgesehen, ob Muttertiere geboren hatten.

Für Jungtiere, die um 08.00 Uhr geboren waren, galt dieser Tag als Tag 1 post partum (p.p.) - für Tiere, die später geboren wurden, als Tag 0.

Der Wurf wurde orientierend auf Mißbildungen, Vitalität und Hautfarbe der Jungen, Verhalten des Muttertieres usw. untersucht; Totgeburten, soweit sie die Mutter noch nicht aufgefressen hatte, wurden entfernt, und die Zahl der Jungen aufgeschrieben. Um für alle Tiere möglichst gleiche Aufzuchtbedingungen zu schaffen, wurden die Würfe am zweiten Tag p.p. auf eine Normgröße von 8 Tieren, bei einem Geschlechtsverhältnis von 4 : 4 oder 5 : 3 eingestellt. Würfe mit weniger als acht Jungen wurden von den weiteren Versuchen ausgeschlossen (NCTR, 1980). Bei Würfen mit mehr als acht wurden die kleinsten und schwächsten Jungtiere aussortiert, um die Aufzuchtverluste so gering wie möglich zu halten. Anschließend wurde der Wurf gewogen.

Die Jungen sollten unter möglichst standardisierten Bedingungen großgezogen werden. Dies ist für eine spätere Verhaltensuntersuchung besonders wichtig, da die Auswirkung einer vorhergehenden Behandlung oder Testung auf spätere Untersuchungsergebnisse schwer abschätzbar ist. Deshalb wurden die Tiere während der Aufzuchtperiode so wenig wie möglich gestört. Insbesondere wurde auf oft beschriebene Tests (Jensh, 1983; NCTR, 1980; Werboff et al., 1963) verzichtet, mit denen die physiologische Entwicklung und die Reifung der Reflexe geprüft werden. Die Würfe wurden nur wöchentlich einmal gewogen und bei dieser Gelegenheit in neue Käfige umgesetzt.

Am 21. Tag p.p. (Zeitpunkt des Absetzens) wurde das Muttertier aus dem Käfig entfernt.

Eine Woche später wurden die Würfe nach Geschlechtern getrennt. Nach einer weiteren Woche wurden 12 Weibchen pro Behandlungsgruppe (10 Versuchstiere, 2 als Reserve), die für den Hauptversuch vorgesehen waren, zufällig (Zufallszahlengenerator) ausgewählt. Am gleichen Tag wurden sie durch eine Ohrlochung individuell dauerhaft gekennzeichnet und zu zweien in einen Käfig gesetzt. In dieser Zusammenstellung blieben sie bis zum Versuchsende.

3.2. Verhaltensuntersuchungen

3.2.1. Operantes Verhalten

3.2.1.1. Versuchsaufbau

Bei diesen Versuchen wurden die Ratten automatisch trainiert, einen Hebel für eine Futterbelohnung zu drücken. Dazu standen zehn Versuchsboxen nach Skinner (Abb. 1) zur Verfügung, die in einem abgeschlossenen, schallgedämpften Raum untergebracht waren. Die Käfige (Breite = 25 cm, Tiefe = 30 cm, Höhe = 50 cm) waren aus Plexiglas gefertigt und mit einem Drahtgitterdeckel versehen. Als Einstreu dienten weitgehend staubfreie Hobelspäne. An der vorderen Schmalseite waren die für die Ratte wichtigen Elemente der Apparatur untergebracht (Abb. 2). Der Hebel, ein 2 cm x 3 cm großes Metallplättchen, befand sich mittig etwa 4 cm über dem Boden. Aus der Sicht der Ratte rechts davon in etwa 2 cm Höhe war der Trog, in den die Futterpillen (Bioserv Dustless Precision Pellets, Standard Formula 45 mg) vom Futterautomaten über ein Plastikrohr fielen. Wasser stand den Tieren während der gesamten Testdauer ad libitum zur Verfügung. Die Bohrung für den Tränkenippel befand sich links vom Hebel. Über dem Hebel waren drei Stecksockellämpchen angebracht, deren Funktion später beschrieben wird. Das Hauslicht, d.h. die eigentliche Beleuchtung für den Käfig, war ein an dieser Wand oben angebrachtes Lämpchen (2 Watt). Die Käfige waren voneinander durch 5 cm dicke Holzwände getrennt. Jeweils fünf Boxen waren in einer Reihe angeordnet. Die beiden Reihen standen sich gegenüber. Jede einzelne Testbox war über ein Kabel mit dem Steuerautomaten verbunden, der sich, wie sämtliche Bedienungs- und Aufzeichnungsgeräte, in einem angrenzenden Raum befand. Der Steuerautomat (Eigenbau des Labors) war ein elektronisches Gerät, das die

Lernprogramme in den Skinnerboxen steuerte und die anfallenden Daten (Hebelldrücke, Hell-, Dunkelphase, Belohnungen) von jeder einzelnen Versuchskammer sammelte, auf einem LED-Display anzeigte und an einen Computer (Commodore CBM 4032) weitergab, der seinerseits die Daten mittels eines Diskettenlaufwerkes (Commodore CBM 4040) auf 5 1/4 Zoll-Disketten speicherte.

3.2.1.2. Versuchsablauf

Im Alter von 13 Wochen kam die erste Gruppe von 10 Tieren in den Versuch. Eine Testsitzung dauerte 72 Stunden (Dienstag 08.00 Uhr bis Freitag 08.00 Uhr). Vor der ersten Sitzung wurde den Tieren ein dreistündiges "Preliminary Training" (PT) angeboten. Dabei sollten sie mit der Testapparatur vertraut werden und den Zusammenhang von Hebeldruck und Futterbelohnung erlernen. Das PT war - wie die folgenden Versuche - in 30-minütige Hell-Dunkelperioden unterteilt (30 min hell/60 min dunkel). Futterbelohnungen waren nur während der Hellphasen erhältlich. Dadurch sollte eine gewisse Motivation (Hunger) aufrecht erhalten werden. Außerdem stellte die Unterscheidung zwischen belohnter Hell- und nicht belohnter Dunkelphase eine zusätzliche Lernaufgabe dar, insbesondere da Ratten Nachttiere sind. Beim PT wurde den Tieren automatisch zu Beginn jeder Hellphase und auf jeden Hebeldruck während dieser Phase ein Futterpellet angeboten. Ein Hebeldruck erforderte eine Kraft von 25 N. Dabei wurde ein Mikroschalter betätigt, der ein leise knackendes Geräusch verursachte. Gleichzeitig mit jedem Hebeldruck leuchtete eines der Lämpchen über dem Hebel kurz auf. Die optischen und akustischen Signale dienten als

sekundäre Bestärkung, das heißt, die Ratten konnten nicht nur den Zusammenhang von Hebeldruck und Futterbelohnung herstellen, sondern auch den von Hebeldruck, Knacken und Lichtblitz mit der Futterbelohnung, wodurch die Aufgabe erleichtert wurde.

Nach drei Stunden PT (2 H-D-Perioden) wurde der Steuerautomat umgeschaltet auf das erste Testprogramm, DRH 2/1 (Differential Reinforcement of High Rate = Bestärkung großer Verhaltenshäufigkeit). Dieses Programm verlangt, daß das Versuchstier den Hebel zweimal innerhalb einer Sekunde drückt, um dafür eine Futterbelohnung zu erhalten. Folgte innerhalb einer Sekunde nach einem Hebeldruck kein zweiter, so begann mit dem nächsten Hebeldruck ein neues Intervall. Beim nächsten Versuchsdurchgang hatten die Tiere das Programm DRH 4/2 zu absolvieren. Hier mußten sie für eine Belohnung viermal innerhalb von 2 Sekunden drücken. Als letzter Testschritt war ein DRL-Programm (Differential Reinforcement of Low Rates = Bestärkung niedriger Verhaltenshäufigkeit) eingestellt. Dieses erforderte eine ganz andere Verhaltensweise, da jetzt, im Gegensatz zu den ersten beiden Teststufen, eine geringe Verhaltenshäufigkeit belohnt wurde. Im Programm DRL 1/8 durfte ein Hebeldruck erst 8 Sekunden nach einem vorausgegangenen erfolgen, um bestärkt zu werden. Dieses 8-Sekunden-Sperrintervall wurde durch ein grünes Lämpchen über dem Hebel angezeigt. Es leuchtete acht Sekunden nach dem letzten Hebeldruck auf und deutete so an, daß der nächste Hebeldruck belohnt würde.

Zeitlich folgten die Versuche gemäß Tab. 1 aufeinander. Im Alter zwischen 13 und 15 Wochen durchliefen die Testtiere das Programm DRH 2/1 und dann jeweils im Abstand von vier Wochen, in denen die anderen Behandlungsgruppen an der Reihe waren, die folgenden. Die Reihenfolge der Gruppen in den Tests war durch ihr Durchschnittsalter bestimmt.

Die Testprogramme und ihre zeitliche Folge wurden deshalb so gewählt, weil dadurch die Vergleichbarkeit mit vorausgegangenen Untersuchungen (Maiershofer, 1985) am ehesten gewährleistet war.

3.2.1.3. Versuchsauswertung

Zur Auswertung der bei den Testsitzungen in den Skinnerboxen gewonnenen, auf Disketten gespeicherten, Daten wurden als Hardware ein Mikrocomputer (Commodore CBM 4032), ein Diskettenlaufwerk (CBM 4040) und ein Drucker (Epson FX 80) als Ausgabegerät verwendet. Als Software standen verschiedene Auswerteprogramme zur Verfügung, die, leicht modifiziert, verwendet wurden.

Innerhalb jeder Sitzung wurden die einzelnen Testperioden (30 min hell/60 min dunkel) für sich ausgewertet und ausgedruckt. Auf dem Auswerteprotokoll (Tab. 2) erschienen für jede Testperiode und für jede Tiernummer,

- die Anzahl der Hebeldrücke in der Hellphase (Hd on),
- die Zahl der Hebeldrücke in der Dunkelfase (Hd off)
- und
- die Zahl der Belohnungen (Ri).

Zusätzlich wurden noch drei Werte angegeben, die aus den obigen abgeleitet waren:

- die Summe der Hebelldrücke (Hd on + Hd off),
- die Hell-Dunkeldiskrimination (Prozentualer Anteil der Hebelldrücke während der Hellphase von der Zahl der Gesamthebelldrücke) und
- die Lernleistung (L) (Anteil der belohnten Hebelldrücke in Prozent).

Die spezifische Leistung der Versuchstiere wurde nach folgendem Ansatz berechnet:

$$L = R_i \times H_d \text{ min} \times 100 / (H_d \text{ on} + H_d \text{ off})$$

wobei

R_i die Zahl der Belohnungen (reinforcements) und H_d min die mindestens erforderlichen Hebelldrücke für eine Belohnung waren.

Für jeden der angegebenen Parameter waren in jeder Hell/Dunkelperiode der Mittelwert, die Standardabweichung und der mittlere Fehler berechnet und ausgedruckt. Diese Ausdrücke (s. Tab. 2) waren die Grundlage für die nächste Auswertestufe (Stufe II in Abb. 3). Hier wurde nur noch die Lernleistung (L) berücksichtigt, da sie die gemessenen Werte H_d on, H_d off und R_i in sich vereinigte.

Zur weiteren Verarbeitung wurde L für jedes Tier und jeden Zeitabschnitt in ein Rechenblatt eines Tabellenkalkulationsprogrammes eingegeben und auf zwei Arten ausgewertet:

Zum einen wurde die Lernleistung (L) für jedes Tier über die ganze Testperiode verfolgt. Abb. 5 oben zeigt als Beispiel den Verlauf von L im Bestärkungsschema DRH 2/1 für ein Tier aus der Kontrollgruppe. Die durchschnittliche Lernleistung aller Tiere einer Gruppe

in den einzelnen Testperioden ergab eine Kurve, wie sie Abbildung 5 unten (Kontrolltiere DRH 2/1) zeigt. Als Maßstab für den Vergleich von einzelnen Tieren und Gruppen untereinander diente jeweils die Fläche unter diesen Kurven.

Bei der anderen Auswertungsweise wurde für jedes Tier die einmal erreichte Bestleistung (L_{max}) so lange fortgeschrieben, bis sie sich wieder verbessert hatte. Aus diesen "Rekordlisten" für jede Ratte wurde in jeder Testperiode der Gruppendurchschnitt errechnet. Das ergab eine stetig ansteigende Kurve, die den Anstieg der Lernleistung verdeutlichte (vgl. Abb. 8). Die Endpunkte waren der Durchschnitt der Maximalleistungen der Tiere einer Gruppe über drei Tage.

Tiere, die in einer Testsitzung überhaupt keine oder nur zufällige Belohnungen erhalten hatten, wurden bei der statistischen Auswertung der Gruppenleistung nicht berücksichtigt, da bei ihnen keine Konditionierung stattgefunden hatte und sie somit auch kein operantes Verhalten zeigen konnten.

Bei der Auswertung der einzelnen Intervalle bestand die Gefahr, daß zufällige "Höchstleistungen" auftraten. Wenn ein Tier im Programm DRH 2/1 in einem Intervall nur zweimal den Hebel betätigte und dafür eine Belohnung erhielt, so hätte es rechnerisch in diesem Intervall eine Lernleistung von 100 % gehabt. Deswegen wurden grundsätzlich nur Lernleistungen gewertet, die aufgrund von mehr als zehn Hebeldrücken zustande gekommen waren.

3.2.2. Barren- und Recktest

Mit den männlichen Wurfgeschwistern der Versuchstiere wurde im Alter von 35 Tagen ein Barrentest durchgeführt. Dieser Test wurde häufig bei verhaltensteratologischen Untersuchungen angewendet, um die motorische Koordinationsfähigkeit zu prüfen (Furchtgott et al., 1958; Hicks u. D'Amato, 1980a,b; Walker u. Furchtgott, 1970). Er war also weniger ein Lerntest, als vielmehr eine Methode, die physiologische Reifung der Feinmotorik zu prüfen. Die Tiere mußten dabei über zwei parallele Metallstäbe (Durchmesser 3 mm) von einer Start- zu einer Zielplattform laufen (Abb. 4). Die Variable bei diesem Versuch war der Abstand der Barrenholme voneinander, der solange stufenweise vergrößert wurde, bis das Tier scheiterte. Als Anreiz für das Tier befand sich der Heimkäfig mit seinen Wurfgeschwistern an der Zielplattform.

Nach einem vorausgehenden Training, bei dem die Ratten stufenweise an die Aufgabe herangeführt wurden, indem sie von Hand in zunehmendem Abstand von der Zielplattform auf die Barrenholme gesetzt wurden, mußte jedes Tier in jeder Schwierigkeitsstufe fünf Versuche durchlaufen. Scheiterte es in zwei aufeinanderfolgenden Teststufen insgesamt fünf Mal, so schied es aus, und der momentane Abstand der Barrenholme in $1/4$ Zoll-Schritten war die Rangzahl für das Testergebnis ($1/4" \approx 6.35$ mm). Um einem Ermüden vorzubeugen, wurden nur zwei Schwierigkeitsstufen pro Tier und Tag (10 Durchläufe) getestet. Als erfolgreicher Versuch wurde gewertet, wenn ein Tier innerhalb von zwei Minuten selbständig vom Start zum Ziel gelangt war, indem es beide Holme benutzt hatte und mit alternierenden Hinterbeinen (nicht hoppelnd wie ein Hase) fehlerlos gelaufen war.

Am ersten Versuchstag des Barrentests wurden die Ratten auch auf ihre motorische Stärke (Recktest) geprüft. Auch dieser Test wird häufig bei verhaltensteratologischen Untersuchungen (Jensh, 1983; Walker u. Furchtgott, 1970) eingesetzt. Die Tiere wurden mit ihren Vorderpfoten an einen waagrechten Stahlstab von 6 mm Durchmesser gehängt und die Zeit, wie lange sie sich halten konnten, gemessen. Jedes Tier wurde zweimal hintereinander geprüft; die bessere Zeit wurde gewertet.

4. Ergebnisse

4.1. Versuche mit operanter Konditionierung

4.1.1. Circadianer Verlauf der Lernleistung

Die Ergebnisse aus den Versuchen in den Skinnerboxen werden nach der Auswertung, wie in Kap. 3.2.1.3 beschrieben, dargestellt.

Während des "Preliminary Training" (PT, Vortraining), mußten die Tiere den Zusammenhang von Hebeldruck und Futterbelohnung lernen und mit der Testapparatur vertraut werden. Nach den drei Stunden (2 H-D-Perioden) dieses Trainings hatten alle Tiere die Aufgabe gelernt, das heißt, jedes Tier hatte während des PT wenigstens zwanzig Belohnungen erhalten.

Bei der Auswertung der anschließenden Testschritte nach der Lernleistung ergab sich, daß nicht nur die Aktivität, sondern auch die Lernleistung einer circadianen Periodik unterlagen (vgl. Abb. 5).

Insgesamt war zwar ein Anstieg der Lernleistung, besonders in den ersten Stunden der jeweiligen Testsitzung zu erkennen, doch war dieser Anstieg nicht kontinuierlich, sondern immer wieder unterbrochen durch Perioden mit schlechterer Leistung oder Nulleistung (Abb. 5 oben). Mit anderen Worten: Die Ratten arbeiteten nicht auf einem einmal gezeigten Lernleistungsniveau weiter und waren auch nicht in der Lage, den Lernfortschritt kontinuierlich zu steigern. Die individuelle Höchstleistung tritt oft schon am zweiten Testtag einer dreitägigen Testsitzung auf (vgl. Abb. 5 oben).

Die tageszeitliche Periodizität der Lernleistung war so

ausgeprägt, daß sich das Leistungstief immer etwa um 14.00 Uhr (Abb. 5, 6, 14) zeigte, während die Höchstleistungen stets nachts auftraten. Bei diesen Registrierungen fiel außerdem auf, daß erstaunlich oft in einer Phase größerer Aktivität, nämlich im Testintervall von 08.00 Uhr bis 09.30 Uhr ein Leistungseinbruch erfolgte (Testperiode 16 bzw. 32).

Die mittlere Lernleistung der Tiere einer Gruppe ergab eine Kurve, wie sie in Abb. 5 unten dargestellt ist. Die Gruppenleistung errechnete sich hierfür immer ohne Berücksichtigung der Tiere, die eine permanente Nullleistung gezeigt hatten. Im direkten Vergleich der Leistung eines Einzeltieres mit der Leistung der Gruppe fiel auf, daß die Gruppenkurve gleichmäßiger verlief, also keine so extremen Sprünge wie die der Einzeltierleistung aufwies. Im wesentlichen zeigte sich aber auch hier die gleiche tageszeitliche Rhythmik der Lernleistung, wie sie schon bei der Auswertung der Einzeltierleistung beobachtet werden konnte, das heißt die Tiere innerhalb einer Gruppe zeigten im Durchschnitt die gleichen Lernleistungszyklen.

4.1.2. Lernleistung verschiedener Behandlungsgruppen

In Abbildung 6 werden die Kurven für die Lernleistung der verschiedenen Behandlungsgruppen im Lernprogramm DRH 4/2 verglichen. Hier zeigt sich die gleiche tageszeitliche Periodik der Lernleistung wie schon oben für die Kontrollgruppe im Programm DRH 2/1 beschrieben. Der Vergleich der Gruppen auf Auswirkungen der pränatalen Bestrahlung zu verschiedenen Gestationszeitpunkten ergibt keine nennenswerten Unterschiede. Das Leistungsniveau war bei allen Gruppen in etwa gleich hoch. Auffällig ist lediglich, daß bei der Kontrollgruppe (Abb. 6d) am ersten Testtag eine deutliche

Aktivitätspause auftrat. Im fünften Testintervall (14.00 Uhr bis 15.30 Uhr) hatte kein Tier eine Belohnung erhalten. Dieser Leistungseinbruch trat am ersten Tag bei keiner der Bestrahlungsgruppen auf. Hier konnte zwar keine Steigerung der Lernleistung in der Zeit der "Mittagspause" beobachtet werden, aber wenigstens einige Tiere zeigten operantes Verhalten.

4.1.3. Vergleich der Lernleistung nach der Fläche unter der Kurve.

Da die Leistungsverläufe für die verschiedenen Behandlungsgruppen und Testprogramme in etwa gleich waren (Abb. 6) und hieraus keine wesentliche zusätzliche Information zu gewinnen war, wurden die Lernleistungen für die Testschritte DRH 2/1 und DRH 4/2 nicht mehr als Kurve dargestellt, sondern die Fläche unter der Lernkurve für jedes einzelne Tier berechnet. Der Mittelwert der einzelnen Flächen für jedes Tier entspricht der Fläche unter der Gruppenkurve (vgl. Abb. 6).

Die Fläche unter der Lernleistungskurve für alle Testgruppen und -programme ist in Abb. 7 dargestellt. Da sich der Gruppenwert aus dem Durchschnitt der Einzeltierwerte berechnete, konnte eine Standardabweichung angegeben werden (dargestellt als $\bar{I}$). Die Fläche wurde als dimensionslose Zahl angegeben, da sie nur zum Vergleich der Lernleistungen zwischen den einzelnen Gruppen diente und eine Einheit, die sich aus dem Produkt von Lernleistung und Zeit ergeben hätte, nicht zum Verständnis beitragen würde.

Tiere, die nicht konditioniert waren, also solche, die innerhalb eines Lernprogrammes keine oder nur zufällige

Belohnungen erhalten hatten, wurden wieder nicht berücksichtigt. Die Zahl der jeweils gewerteten Tiere ist in den Säulen eingetragen. Es fällt auf, daß zwischen den Behandlungsgruppen kaum Unterschiede in der Lernleistung über drei Tage bestanden, bzw. die beobachteten Unterschiede unter Berücksichtigung der Standardabweichung statistisch nicht abgesichert werden konnten.

Im Programm DRH 2/1 (Abb. 7) wies die Kontrollgruppe die niedrigste Lernleistung auf. Die Bestrahlungsgruppen vom 11. und 13. Tag waren gleich gut über dem Niveau der Kontrollgruppe, während die Gruppe vom 16. Tag p.c. zwischen diesen Werten lag. Bei der Kontrollgruppe war die Standardabweichung größer als bei den Behandlungsgruppen. Dies und auch die schlechtere Gesamtleistung dieser Gruppe war darauf zurückzuführen, daß drei Tiere zunächst Nullleistung zeigten und erst relativ spät im Laufe der Testsitzung die Aufgabe lernten. Die Testtiere der anderen Gruppen hatten die Aufgabe innerhalb der ersten Stunden gelernt. Nur bei der Bestrahlungsgruppe vom 16. Tag war ein Tier dabei, das in den drei Tagen des Testprogramms DRH 2/1 keine Belohnung erhielt.

Im Programm DRH 4/2 (Abb. 7) waren die Unterschiede in den Flächen unter der Lernleistungskurve noch geringer ausgeprägt. Allerdings deutete sich der Trend an, daß die Kontrollgruppe und die Gruppe vom 13. Tag bessere Ergebnisse aufwiesen als die Behandlungsgruppen vom 11. und 16. Tag. Bei diesen beiden Gruppen waren jeweils zwei Tiere nicht gewertet worden, weil sie die Aufgabe nicht gelernt hatten, während bei der Kontrollgruppe nur ein und bei der am 13. Tag exponierten Gruppe kein Tier versagt hatten.

Wegen eines technischen Fehlers konnte die Datenerfassung des dritten Versuchstages für das Testprogramm DRL 1/8 (Abb. 7) nicht vollständig ausgewertet

werden. Nachdem die nicht lesbaren Blöcke auf der Datendiskette gelöscht und der Rest ausgewertet war, fehlten insgesamt die Daten von 6 H-D-Perioden. Von den ausgewerteten Perioden war nur bekannt, in welcher Reihenfolge sie erfaßt worden waren, nicht aber, wann der Fehler aufgetreten und wo die Lücke war. Deshalb konnte für die Gruppe vom 11. Tag kein Wert berechnet werden. Im Programm DRL 1/8 hatten aber alle Tiere die Aufgabe gelernt, auch die Tiere, welche in den DRH-Programmen versagt hatten. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren auch hier unbedeutend. Die Kurvenfläche war aber auch hier für die Kontrollgruppe am kleinsten.

Die insgesamt geringere Höhe aller Säulen im Programmschritt DRH 2/1 war dadurch bedingt, daß vor diesem Programm zwei Hell-Dunkelperioden des PT lagen, so daß die Dauer des Testprogramms DRH 2/1 um drei Stunden gekürzt war.

4.1.4. Auswertung nach der maximalen Lernleistung

Bei der vorausgegangenen Auswertungsmethode ging die individuelle Lernleistung in den einzelnen Testperioden, unbeschadet der Tatsache, ob es sich um eine Höchst- oder Nulleistung handelte, gleichrangig in den Durchschnittswert der Gruppe ein. Daher erschien diese Methode nicht geeignet, die maximal mögliche Leistung und damit das Gelernte zu verdeutlichen. Deshalb wurde eine weitere Auswertungsmethode zur Erfassung der maximalen Lernleistung (vgl. 3.2.1.3. und Abb. 3) eingeführt.

Hier wurde von jedem Tier nur die bis zu dem jeweiligen Zeitpunkt erbrachte maximale Lernleistung (L_{max})

berücksichtigt. Dieser "Rekord" wurde solange fortgeschrieben, bis er wieder eingestellt wurde. Der Gruppendurchschnitt aus diesen Werten in jeder Testperiode ergab Kurven, wie sie Abb. 8 zeigt. Als Beispiel ist der Verlauf der maximalen Lernleistung für alle Gruppen im Programmschritt DRH 4/2 dargestellt. Diese Kurven steigen fast nur am ersten Tag, das heißt, innerhalb kürzester Zeit lernten die Tiere die Aufgabe und steigerten ihre Rekordleistung schon am ersten Tag fast auf die Endwerte. Am zweiten und dritten Tag verbesserte sich die Leistung der Tiere nur noch geringfügig.

Auch die Unterschiede zwischen den Testgruppen waren im Laufe des ersten Tages am größten. Die durchschnittlichen Maximalleistungen lagen um 20 Uhr des ersten Tags (8. H/D-Periode) für die Kontrollgruppe bei 49 %, für die Gruppe vom 13. Bestrahlungstag bei 62 %, für die Gruppe vom 16. Tag bei 52 % und für die Gruppe vom 11. Tag bei 32 %. Da aber bis zu diesem Zeitpunkt einige der Tiere, die später noch gute Leistungen zeigten, noch nicht aktiv waren, war hier die Standardabweichung der Gruppenwerte so groß, daß die Unterschiede statistisch nicht abgesichert werden konnten.

Im Bereich des fast waagrechten, stetigen Verlaufes der Kurven liegen die Werte ziemlich eng beieinander. Auch hier zeigte sich ein Hinweis darauf, daß die Kontrollgruppe und die Behandlungsgruppe vom 13. Tag besser abschnitten als die am 11. und 16. Tag exponierten Gruppen.

Die Endpunkte der L-max-Kurven repräsentieren somit den Durchschnitt aus den im Verlauf eines Lernprogramms erzielten Höchstleistungen jedes einzelnen Tieres. Diese Höchstleistungen wurden in einem Säulendiagramm (Abb. 9) dargestellt.

Hier ist auch für die Gruppe vom 11. Tag im Programm

DRL 1/8 ein Wert angegeben, obwohl einige Testperioden des dritten Tages nicht ausgewertet werden konnten. Dieses Vorgehen ist insofern gerechtfertigt, als die maximale Lernleistung typisch schon am 2. Tag auftrat und es unwahrscheinlich war, daß in den fehlenden 6 Hell/Dunkelperioden mehrere Tiere ihre Maximalleistungen überboten hätten.

In Abb. 9 fällt auf, daß die maximale Lernleistung bei der Kontrollgruppe und der Gruppe vom 13. Tag in allen Lernprogrammschritten höher war als bei den Gruppen vom 11. und 16. Tag.

Die Unterschiede zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen waren nicht signifikant.

4.1.5. Statistische Auswertung der Versuche mit operanter Konditionierung.

Um Versuche, die operantes Verhalten prüfen, und bei denen sehr viele Daten gewonnen werden, miteinander vergleichen zu können, müssen die angefallenen Daten auf einige wenige Größen zurückgeführt werden, um sie vergleichbar zu machen. Vorliegend handelte es sich um vier voneinander unabhängige Stichproben. Voneinander unabhängig heißt, daß es keinen Einfluß auf das Testergebnis einer Gruppe hatte, was eine andere Gruppe beim gleichen Test vorher geleistet hatte. Als Vergleichsgröße dienten die Fläche unter der Lernleistungskurve und die, am Beispiel eines Testprogramms gezeigte, maximale Lernleistung. Ausdruck der Streuung sind die Standardabweichungen. Zur Entscheidung darüber, ob zwischen zwei Stichproben wirkliche Unterschiede bestehen, das heißt, ob die Stichproben unterschiedlichen Grundgesamtheiten angehören oder ob sie nur zufällig aus einer gemeinsamen Grundgesamtheit gezogen wurden und die Unterschiede deshalb rein

zufällig bedingt sind, stehen verschiedene standardisierte Testverfahren zur Verfügung. Sie unterscheiden sich in ihrer "Mächtigkeit". Mächtige Tests können bestehende Unterschiede schon bei kleinen Stichprobenumfängen und geringen Unterschieden in den Mittelwerten der Stichproben ausreichend sicher nachweisen. Aber sie sind sehr empfindlich, das heißt, es müssen verschiedene Voraussetzungen erfüllt sein, damit man sie anwenden kann. Das mächtigste statistische Prüfverfahren ist der t-Test (Ramm u. Hofmann, 1982). Für den t-Test müssen die Stichproben normalverteilt sein und gleiche Varianzen aufweisen. Diese Voraussetzungen werden mit anderen, sogenannten Vortests (Test nach David, Pearson, Stephens bzw. F-Test) geprüft (Ramm u. Hofmann, 1982). Gehorchen die Werte keiner Normalverteilung, so muß man auf verteilungsunabhängige (nichtparametrische) Testverfahren ausweichen, die weniger mächtig sind.

Bei den Versuchen mit operanter Konditionierung bestand eine Schwierigkeit darin, daß Tiere, die konditioniert waren, also die Aufgabe gelernt hatten, ziemlich gleichmäßig arbeiteten. Ihre Leistungen waren annähernd normalverteilt. Tiere, die nicht konditioniert waren, zeigten eine fortdauernde Nulleistung. Hätte man diese Tiere mit den konditionierten gemeinsam ausgewertet, so wäre die Standardabweichung ganz erheblich gestiegen, und jeder Versuch, mit einem parametrischen Testverfahren einen Unterschied nachzuweisen, zum Scheitern verurteilt gewesen. Deshalb wurden in unseren statistischen Tests Tiere, die kein operantes Verhalten zeigten, nicht berücksichtigt. Mit dem t-Test konnten in keinem Fall signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen aufgezeigt werden. Dies war auch schon beim optischen Vergleich (Abb. 7, Abb. 9) zu erwarten.

Der Vergleich von konditionierten zu nichtkonditionierten Tieren war bei unseren Tierzahlen nicht möglich; die Ergebnisse konnten auch zufällig bedingt sein. Es zeigte sich allenfalls ein Hinweis (die Bestrahlungsgruppe vom 16. Tag hatte die meisten Versager), der durch die Zahlen in den Säulen (Abb. 7 und 9) verdeutlicht wurde.

Wollte man die Tiere mit Nulleistung mitwerten, mußte man verteilungsunabhängige Tests verwenden. Bei diesen Tests wird nicht der absolute Wert einer Meßgröße berücksichtigt, sondern ihr Rang. Alle Meßwerte der zu vergleichenden Stichproben wurden in einer gemeinsamen, aufsteigenden Reihe angeordnet und jeder Wert mit einer entsprechenden Rangzahl versehen. Die Summe der Rangzahlen der einzelnen Stichproben und der Umfang der Stichproben dienten als Grundlage für die Berechnung der Prüfgröße, die dann mit einem Tabellenwert verglichen wurde. War die Prüfgröße kleiner oder gleich dem Tabellenwert, so war die Nullhypothese H_0 abzulehnen. Die Nullhypothese ist die Annahme, daß die beiden Stichproben derselben Grundgesamtheit angehören. Solche Tests (z.B. U-Test; Wilcoxon, Mann, Whitney) sind nicht so mächtig wie der t-Test, können aber vielseitiger eingesetzt werden (Ramm u. Hofmann, 1982). Wendete man den U-Test auf die Versuche in den Skinnerboxen an, so wurden alle Tiere in der Reihenfolge ihrer Leistungen gewertet. Alle Tiere mit Nulleistung wurden gleich gewertet, aber die Differenz zum schlechtesten der Tiere, die konditioniert waren, war bei diesem Test nicht größer als der Unterschied zwischen dem besten und zweitbesten Tier, nämlich ein Rang. Aber auch bei der Anwendung dieser Tests konnten in keinem Fall Unterschiede statistisch hinreichend abgesichert werden.

4.2. Barren- und Recktest

Barren- und Recktest waren zusätzliche Untersuchungen an den männlichen Geschwistern der Testtiere. Beim Barrentest mußten die Tiere über zwei parallele Holme laufen. Der Abstand der Barrenholme voneinander wurde im Laufe des Versuches vergrößert. Der Abstand (in 1/4 Zoll), bei dem das Tier nicht mehr in der Lage war, fehlerfrei von der Start- zur Zielplattform zu gelangen, war die Rangzahl für das Versuchsergebnis. Abb. 10 zeigt das Ergebnis dieser Versuche. Die Kontrolltiere waren am besten und scheiterten durchschnittlich erst bei einem Abstand von 7/4 Zoll, während die Gruppe vom 11. Tag durchschnittlich 6/4 Zoll erreichte, die Testgruppen vom 13. und 16. Tag aber schon bei 3/4 Zoll scheiterten. Die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der vom 11. Tag waren nicht signifikant, während die Behandlungsgruppen vom 13. und 16. Tag p.c. deutlich ($\alpha = 0.01$) schlechtere Resultate zeigten als die beiden erstgenannten. Da die Werte nicht normalverteilt waren, wurde in Abb. 10 die Standardabweichung nicht eingezeichnet.

Das Ergebnis des Recktests, bei dem sich die Tiere möglichst lange an einem waagrecht befestigten Stab ($\varnothing 6$ mm) mit ihren Vorderpfoten halten mußten, ist in Abb. 11 dargestellt. Hier zeigten ebenfalls die Kontrolltiere die beste Leistung, und die Gruppen vom 11., 13. und 16. Tag folgten in dieser Reihenfolge. Die deutlichsten Unterschiede bestanden hier zwischen der Kontrollgruppe und der Gruppe vom 13. bzw. 16. Tag ($\alpha = 0.01$). Auch der Unterschied zwischen der Gruppe vom 11. und der vom 16. Tag war auf einem Niveau von $\alpha = 0.05$ signifikant.

Die statistische Auswertung des Reck- und des Barren-tests erfolgte jeweils mit dem U-Test nach Wilcoxon, Mann und Whitney (Ramm u. Hofmann, 1982), da beide Male die Voraussetzungen für den t-Test nicht gegeben waren (Normalverteilung, gleiche Varianz).

4.3. Gewichtsbestimmungen

Als weitere Zusatzuntersuchung wurde das Gewicht der Testtiere und das der Muttertiere während der Trächtigkeit gemessen.

4.3.1. Gewichtsentwicklung der Muttertiere während der Trächtigkeit

Die tägliche Gewichtszunahme der Muttertiere während der Trächtigkeit interessierte unter zweierlei Gesichtspunkten. Zum einen als Kontrolle der Trächtigkeit; wenn ein Tier nicht zunahm, so war es entweder nicht trächtig, oder es hatte die Früchte resorbiert. Es war also damit zu rechnen, daß es nicht zur Geburt käme. Zum anderen sollte ein möglicher Einfluß der Bestrahlung auf die tägliche Gewichtszunahme während der Trächtigkeit erkannt werden. Hier wurde die tägliche Zunahme in der dritten Gestationswoche (nachdem die Tiere bestrahlt bzw. scheinbestrahlt worden waren) bestimmt. Da die Zunahme von der Wurfgröße mitbestimmt war, wurde geprüft, welcher Art dieser Zusammenhang war. Erst nachdem dies bekannt war, konnte der Einfluß der Bestrahlung hierauf abgeschätzt werden. Dazu wurden die täglichen Zunahmen in Abhängigkeit von der Wurfgröße dargestellt

(Abb. 12a). Über den Korrelationskoeffizienten r wurde geprüft, ob zwischen der täglichen Gewichtszunahme und der Wurfgröße eine lineare Regression bestand. Als Wert für r wurde 0.58 errechnet (Ramm u. Hofmann, 1982). Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha < 5\%$ war also ein linearer Zusammenhang gegeben. Die Gleichung der Geraden lautete:

$$y = 0.56x + 3.51$$

Hieraus ergab sich, daß ein Junges mehr die tägliche Gewichtszunahme der Mutter in der dritten Gestationswoche um durchschnittlich 0.56 g steigerte.

Nachdem die errechnete Gerade eingezeichnet war, zeigte sich, daß die Punkte für die Mütter der Kontrollgruppe deutlich über denen der Mütter der Bestrahlungsgruppen lagen.

Der Abstand der Punkte von der Regressionsgeraden und der Regressionsgeraden wird in Abb. 12b dargestellt. Alle bestrahlten Muttertiere nahmen, abhängig von der Wurfgröße, deutlich weniger zu als die Kontrollmutter. Der Effekt war umso stärker, je früher der Bestrahlungstermin lag (11. Tag: $\alpha = 0.01$; 13. Tag: $\alpha = 0.01$; 16. Tag: $\alpha = 0.05$).

4.3.2. Gewichtsentwicklung der Testtiere

Zur Charakterisierung des Gewichtsverlaufes der Testtiere sollen drei Meßgrößen angegeben werden:

1. Wurfgewichte
2. Gewichte vor Versuchsbeginn (12. Woche)
3. Gewichte nach Versuchsende (24. Woche)

Der Gruppenvergleich erfolgte mit dem t-Test, dessen Voraussetzungen in diesem Fall gegeben waren.

Zu 1.: Am zweiten Tag p.p. wurden die Würfe auf acht Tiere reduziert und gewogen (Abb. 13a). Die Würfe der Kontrollgruppe waren am schwersten; die Würfe der Bestrahlungsgruppen folgten in der Reihenfolge 11., 13., 16. Tag. Nur der Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Bestrahlungsgruppe vom 16. Tag erreichte ein Signifikanzniveau von $\alpha = 0.05$.

Die absoluten Werte der Durchschnittsgewichte bewegten sich zwischen 46 g für die Kontrollgruppe und 40 g für die Gruppe vom 16. Tag.

zu 2.: Im Alter von 12 Wochen vor Beginn der Versuche waren die Testtiere durchschnittlich 210 g (Ko.) und 180 g (16. Tag) schwer. Die später behandelten Gruppen (13., 16. Tag) waren deutlich ($\alpha = 0.01$) leichter als die Kontrollgruppe (Abb. 13b).

zu 3.: Am Testende (Alter: 25 Wochen) lagen die Gewichte der Testtiere aller Gruppen zwischen 220 und 250 g. Die Kontrollgruppe war am schwersten, dann folgten die Gruppe vom 11. Tag und die Gruppen vom 13. und 16. Tag. Die Unterschiede zur Kontrollgruppe waren auch hier für die Gruppe vom 11. Tag signifikant ($\alpha = 0.01$), während sie bei den anderen Bestrahlungsgruppen sogar mit 1 Promille Irrtumswahrscheinlichkeit abge-

sichert waren (Abb. 13b).

4.4. Vergleich der Ergebnisse aus zwei Versuchsansätzen (Bestrahlung mit hoher und niedriger Dosisleistung)

Mit dem gleichen Versuchsaufbau der operanten Konditionierung wurden im Rahmen einer früheren Arbeit Ratten untersucht, die ebenfalls mit 0.6 Gy am 11., 13. und 16. Gestationstag, allerdings mit der 100-fachen Dosisleistung, pränatal belastet worden waren. Im folgenden sollen diese Versuche (Maiershofer, 1985) mit den vorliegenden Ergebnissen verglichen werden.

Da die Versuche von Maiershofer mit anderen Testprogrammen durchgeführt worden waren, mußten sie erneut nach der oben beschriebenen (vgl. 3.2.1.3) Methode bearbeitet werden.

4.4.1. Vergleichbarkeit der Versuche

Zunächst wurde die Vergleichbarkeit der beiden Versuchsansätze geprüft. Dazu wurden die Lernleistungskurven für die Kontrollgruppen (gleiche Behandlung) aus beiden Versuchen zeitgleich untereinandergezeichnet (Abb. 14). Ein wichtiger Unterschied bestand darin, daß eine Versuchsreihe um 08.00 Uhr, die andere um 17.00 Uhr begonnen worden war. Bei den Versuchen, die um 08.00 Uhr ihren Anfang genommen hatten, war der Anstieg der Lernleistung durch eine "Mittagspause" um 14.00 Uhr unterbrochen. Die Versuchstiere hatten die Aufgabe am Vormittag schon gelernt und arbeiteten danach schon fast auf ihrem endgültigen Leistungsniveau weiter.

Die Versuche, mit denen um 17.00 Uhr begonnen wurde, zeigten von Testperiode zu Testperiode eine kontinuierlich steigende Lernleistung. Hier trat am Testanfang keine Aktivitätspause auf. Am zweiten Testtag arbeiteten die Testgruppen in beiden Versuchen fast gleich. Am dritten Tag unterschieden sie sich insofern, als die Versuche von Maierhofer bis 17.00 Uhr andauerten, während die jetzigen Versuche um 08.00 Uhr beendet waren.

Die Fläche unter der Kurve der Lernleistung, die immer als Maß für den Vergleich diente, betrug bei der jetzigen Versuchsreihe (Beginn 08.00 Uhr): 2022 und bei den Versuchen von Maierhofer (Beginn 17.00 Uhr): 1973. Der damit aufgezeigte Unterschied war hinreichend klein, sodaß die beiden Versuche miteinander vergleichbar waren.

4.4.2. Vergleich der Flächen unter den Lernleistungskurven

Beim Vergleich der Flächen unter den Lernleistungskurven (Abb. 15) der Versuche mit 0.01 Gy/min mit denen der Versuche mit 1.00 Gy/min fielen keine deutlichen Unterschiede auf. Das erreichte Niveau war in beiden Versuchsansätzen etwa gleich. Im Programm DRH 2/1 zeigte bei den Versuchen mit 0.01 Gy/min die Kontrollgruppe die schlechtesten Ergebnisse, während sie im gleichen Programm bei den Versuchen von Maierhofer die besten Ergebnisse aufwies. Dies könnte dadurch bedingt gewesen sein, daß bei den Versuchen mit niedriger Dosisleistung drei Tiere erst am zweiten bzw. dritten Tag ihre Aufgabe erlernt hatten. Sie wurden hier mitgewertet, obwohl sie am Testbeginn nur Nulleistung gezeigt hatten was einen niedrigeren

Durchschnittswert und damit auch eine kleinere Fläche unter der Kurve bedingte. Die dazugehörige Standardabweichung war aus dem gleichen Grund entsprechend größer.

Bei den Versuchen mit niedriger Dosisleistung wurden nach dem 3-stündigem PT vor dem DRH 2/1-Programm nur mehr 46 Perioden (≠69 Std.) getestet, während bei den Versuchen von Maierhofer nach dem PT volle drei Tage lang getestet wurde. Deshalb war hier die Fläche unter der Lernleistungskurve für alle Testgruppen etwas größer.

4.4.3. Vergleich der maximalen Lernleistungen

Beim Vergleich der beiden Versuchsansätze nach der maximalen Lernleistung (L_{max}) fiel auf, daß die Kontrollgruppe und die Gruppe vom 13. Tag in allen Testprogrammen besser abschnitten als die Gruppen vom 11. bzw. 16. Tag bei den Versuchen mit niedriger Dosisleistung. Bei den Versuchen mit höherer Dosisleistung war dies nur im Programm DRH 2/1 der Fall.

5. Diskussion

5.1. Operante Konditionierung

Die Ergebnisse aus den im Rahmen der vorgelegten Arbeit durchgeführten Versuchen mit operanter Konditionierung lassen sich folgendermaßen zusammenfassen.

1. Es konnten in keiner Bestrahlungsgruppe signifikante Abweichungen von der Kontrollgruppe gefunden werden.
2. Die Kontrollgruppe und die Gruppe vom 13. Tag p.c. zeigten tendenziell bessere Lernleistungen als die Gruppen vom 11. und 16. Tag p.c..
3. Die Lernleistung aller Gruppen unterlag, wie die allgemeine Aktivität, einer circadianen Periodik.

Diese Ergebnisse sollen nun im Zusammenhang mit bereits existierender Literatur diskutiert werden.

Frank et al. (1982) bestrahlten Mäuse mit 1.30 Gy zu verschiedenen Gestationszeitpunkten (13./14. Tag, 15./16. Tag, 17./18. Tag). Die Testtiere mußten lernen, optische Zeichen zu unterscheiden. Wenn sie 71.5 % richtige Reaktionen zeigten, galt die Aufgabe als gelernt. Die Zeit, die dafür erforderlich war, wurde gewertet. Die Autoren fanden verzögertes Lernen bei allen Bestrahlungsgruppen, am deutlichsten bei der vom 13. und 14. Tag.

Walker u. Furchtgott (1970) hatten Ratten am 16. Gestationstag bestrahlt und dann ihre Diskriminationsfähigkeit in einer klassisch konditionierten Reaktion (Tonsignal - Futterbelohnung) untersucht. Sie fanden signifikante Unterschiede in der Acquisition der konditionierten Reaktion nach Bestrahlung mit 2.00 und 1.00 Gy, jedoch nicht nach Bestrahlung mit 0.5 Gy.

Nachdem die Ratten diese Aufgabe gelernt hatten, waren zwischen den Behandlungsgruppen keine Unterschiede im operanten Verhalten mehr feststellbar. Anschließend wurde eine weitere akustische Diskriminationsaufgabe eingeführt. Nach einem 400 Hz-Ton erhielten die Tiere eine Futterbelohnung, nach einem 1000 Hz-Ton nicht. Alle Testgruppen zeigten hier die gleiche Leistung.

Tamaki und Inouye (1976) untersuchten Ratten nach pränataler (17. Gestationstag) Bestrahlung mit 2.00 Gy auf ihre Hell-Dunkel-Diskriminationsfähigkeit in Skinner-Boxen. Sie fanden weder während der Acquisition, noch während der Retention und Extinktion Unterschiede zu Kontrolltieren.

Auch bei Labyrinthversuchen konnten Furchtgott et al. (1958) nur nach höheren Dosen (>1 Gy) und nur während der Acquisitionsphase Beeinträchtigungen der Lernleistung erkennen.

Aus diesen Beispielen geht hervor, daß selbst nach teilweise deutlich höheren Strahlendosen bei Lern- und Gedächtnistests kaum Unterschiede zwischen Kontroll- und Behandlungsgruppen gefunden worden sind.

Die außerordentliche Resistenz des Gehirns gegenüber Lern- und Gedächtnisstörungen nach pränataler Strahleneinwirkung läßt sich nur erklären, wenn man die große funktionelle Reservekapazität und die strukturelle Redundanz des Organs berücksichtigt. Offensichtlich können gerade Lern- und Gedächtnisleistungen, die im phylogenetisch jüngeren Großhirn lokalisiert sind, kompensiert werden, so daß trotz morphologisch nachweisbarer Schäden oft keine Funktionsausfälle gefunden werden können (Norton, 1978).

Die obigen Beispiele zeigen auch, daß Strahleneffekte eher dann nachgewiesen wurden, wenn als Testkriterium die zur Erlernung einer Aufgabe benötigte Zeit oder die dafür erforderliche Zahl von Versuchen diente, wenn

also nur die Acquisitionsphase berücksichtigt wurde. Mit unserer Versuchsanordnung wurde die Acquisition, d.h. der eigentliche Lernvorgang, nicht hinreichend erfaßt. Schon in den ersten Testperioden war die Lernleistung sehr stark von der Motivation und der Aktivität der Tiere mitbestimmt. Es war zwar die Aussage möglich, wieviele Tiere in den einzelnen Testprogrammen die Aufgabe gelernt hatten (Zahlen in den Säulen von Abb. 7 bzw. 9), nicht aber, wie gut sie sie gelernt hatten, da die Lernleistung, ebenso wie die Aktivität, tageszeitlich sehr starken Schwankungen unterlag. Die momentan gezeigte Lernleistung erschien daher als Maß für das Gelernte nicht sehr geeignet. Deshalb wurde bei der zweiten Auswertungsform in dieser Arbeit nur mehr die maximale Lernleistung jedes Tieres innerhalb einer Testsitzung berücksichtigt. Bei künftigen Versuchen mit operanter Konditionierung erscheint es ratsam, die Zeiten, in denen Futterbelohnungen gegeben werden, so zu verkürzen, daß die Tiere gezwungen sind, mit ihrer größtmöglichen Lernleistung zu arbeiten, um ihren Futterbedarf aus den Belohnungen decken zu können. Es hat sich nämlich gezeigt, daß alle Tiere, die die Testanforderung gelernt hatten, pro Tag etwa 300 - 400 Belohnungen erhielten, unabhängig von der dabei gezeigten Lernleistung. In allen Testgruppen gab es Tiere, die während einer Versuchssitzung nie über 40 % Lernleistung kamen, die aber trotzdem ihren Tagesbedarf an Nahrung aus den Futterbelohnungen decken konnten. Das operante Verhalten nach der Acquisitionsphase ist als Indikator für chronische Schäden in Lern- und Gedächtnisleistungen nur wenig geeignet (Jensh, 1985; Laties, 1978). Dagegen können akute Einwirkungen sehr empfindlich damit nachgewiesen werden. Laties sieht den Hauptnutzen von Versuchen mit operanter Konditionierung darin, daß über längere Zeit ein stabiles operantes

Verhalten erzeugt werden kann. Noxen, die während dieser Zeit einwirken, können in Form von Verhaltensänderungen nachgewiesen werden. So dürfte der teilweise sehr deutliche Leistungseinbruch, der jeweils in der Testperiode von 08.00 Uhr bis 09.30 Uhr auftrat, u. a. auch auf die kleine Störung durch den täglichen Kontrollgang zur Überprüfung der Testapparatur zurückzuführen sein.

Eine Abhängigkeit der Strahlenwirkung vom Behandlungszeitpunkt zeigte sich insofern, als die Gruppen vom 11. und 16. Tag tendenziell schlechtere Ergebnisse erzielten als die Kontrollgruppe und die Bestrahlungsgruppe vom 13. Tag. Dieser Trend wurde bei ähnlichen Versuchen auch von Maierhofer (1985) gefunden. Die Abweichungen zeigten sich in dieser Arbeit in Form unterschiedlicher maximaler Lernleistungen.

Die größere Empfindlichkeit nach Bestrahlung am 11. oder 16. Gestationstag läßt sich entweder mit der Annahme erklären, daß für die Lernleistung verschiedene Gehirnstrukturen verantwortlich sind, die zu verschiedenen Gestationstagen besonders strahlensensibel sind oder damit, daß die für die Lernleistung notwendige Struktur mehrere empfindliche Phasen hat.

Erst am elften Tag p.c. wird das Großhirn angelegt, so daß sich hier eine Noxe besonders auf die Neuroblasten auswirkt, während am 16. Tag die besonders strahlensensiblen postmitotischen Wanderzellen betroffen sind. Hieraus können Störungen in der Cytoarchitektur des Cortex resultieren.

Zum gegebenen Zeitpunkt erscheint es allerdings unmöglich, bestimmte Gehirnfunktionen mit definierten Organstrukturen in eindeutige Verbindung zu bringen. Nach Strahleninsulten können sowohl die Funktion bei erhaltener Struktur oder die Struktur bei normaler

Funktion verändert sein.

So fanden Kaplan et al. (1963) hochgradige Störungen im "Labyrinth-Lernen" nach pränataler Bestrahlung am 6. und 7. Tag. Zu diesem Zeitpunkt können noch keine Schäden an neuralem Gewebe auftreten, weil es embryonal noch gar nicht angelegt ist. Auch die Lehrmeinung, wonach Strukturen während der Differenzierung besonders strahlenempfindlich sind, muß hinsichtlich funktionaler Störungen revidiert werden (Wolsky, 1982). Wolsky vermutete, daß der histologisch nachweisbaren Differenzierung eine "unsichtbare" Differenzierung im Zellstoffwechsel vorausgeht und daß Zellen in dieser Phase sehr empfindlich sind.

5.2. Barren- und Recktest

Die Ergebnisse des Barren- und Recktests zeigten, daß bestrahlte Ratten in diesen motorischen Fähigkeiten schlechter waren als die unbehandelten Kontrolltiere. Die Unterschiede zwischen der Kontrollgruppe und der Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag waren dabei weniger deutlich ($>5\%$) ausgeprägt als die Unterschiede zwischen den beiden später behandelten Gruppen (13. und 16. Tag p.c.) einerseits und der Kontrollgruppe und der Gruppe vom 11. Tag p.c. andererseits.

Testaufbau und -durchführung des Barrentests waren ähnlich wie die von Furchtgott und Echols (1958). Diese Autoren fanden mit ihrer Methode signifikante Unterschiede zwischen Kontroll- und Testratten, die pränatal mit Dosen zwischen 0.50 und 3.00 Gy zu verschiedenen Gestationszeitpunkten (14. Tag - Geburt) behandelt waren.

Auch Werboff et al. (1961, 1963) untersuchten die motorische Leistungsfähigkeit pränatal bestrahlter

Ratten (0.25, 0.50, 1.00 Gy am 5., 10., 15., oder 20. Gestationstag) nach verschiedenen Parametern (u.a. Barren- und Recktest). Sie konnten mit ihrem Versuchsaufbau des Barrentests zunächst keine verwertbaren Ergebnisse gewinnen, weil sich die Ratten auf den Holmen nicht bewegten. Werboff et al. benutzten allerdings Holme von 6 mm Durchmesser, während Furchtgott u. Echols 3 mm dicke Barrenholme verwendet hatten. Um die Motivation zu erhöhen und damit den Ratten einen Anreiz zu geben, doch zur Zielplattform zu laufen, ließen Werboff et al. ihre Testtiere 2 x 23 Stunden vor Versuchsbeginn hungern und boten auf der Zielplattform Futter an. Bei nunmehr verwertbarem Versuchsausfall waren die am 15. Tag bestrahlten Tiere am schlechtesten.

Werboff et al. (1961) testeten ihre Tiere auch mit einem Recktest (motoric strength) und fanden schlechtere Leistungen bei bestrahlten Tieren ab 0.50 Gy.

Hicks und D'Amato (1980) und D'Amato und Hicks (1980) studierten die Entwicklung des motorischen Systems bei Ratten nach einem pränatalen Strahleninsult (1.50 Gy zu verschiedenen Gestationszeitpunkten ab dem 12. Tag). Die Autoren fanden häufig eine hoppelnde Gangart, in der die Vorder- und Hinterbeine oder nur die Hinterbeine in Phase, d.h. gleichzeitig, bewegt wurden. Nach Unterbrechung des Rückenmarks und anschließender Untersuchung von Reflexen kamen sie zu dem Schluß, daß diese hoppelnde Gangart möglicherweise auf Schäden im Rückenmark beruhte, ohne daß supraspinale Einflüsse mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnten.

Bei unseren Versuchen waren die später bestrahlten Tiere in ihrer motorischen Leistung sowohl beim Barren- als auch beim Recktest schlechter, was mit dem Zeitpunkt der ontogenetischen Entwicklung der Strukturen zusammen hängen dürfte, die für solche

Leistungen verantwortlich sind (Kleinhirn, peripheres Nervensystem).

5.3. Vergleich operantes Verhalten - motorische Reifung

Es ist schwierig zu erklären, warum die relativ einfachen Prüfungen der motorischen Koordinationsfähigkeit und Kraft deutliche Ergebnisse erbrachten, während aufwendige und grundsätzlich sensible Lerntests, wie die Versuche zur operanten Konditionierung, keine signifikanten Unterschiede zwischen bestrahlten und unbestrahlten Tieren erbrachten. Eine Erklärung wäre, daß für die Lern- und Gedächtnistests, wie z.B. Versuche mit operanter Konditionierung, Gehirnstrukturen benötigt werden, die eher in der Lage sind, pränatal auftretende Schäden zu tolerieren und zu kompensieren. Vor allem das Großhirn, in dem Lern- und Gedächtnisleistungen lokalisiert sind, besitzt eine große Reservekapazität und strukturelle Redundanz (Norton, 1978). Gerade wenn die Noxen schon einige Zeit zurückliegen, kann die Funktion einer geschädigten Gehirnstruktur hier von einer anderen mitübernommen werden. Es ist auch denkbar, daß sich andere synaptische Verbindungen ausbilden, die bestehende Schäden ausgleichen können.

Bei motorischen Leistungen, insbesondere bei Verhaltensweisen, die eine feine Koordination erfordern, ist in verstärktem Maße das periphere Nervensystem beteiligt. Hier ansetzende Schäden können aber nicht mehr kompensiert werden; sie bleiben zeitlebens bestehen. Wenn somit eine eingeschränkte motorische Koordinationsfähigkeit auf Schäden im Rückenmark beruht, liegt die Annahme nahe, daß diese persistierenden Schäden besonders in entsprechenden

Langzeituntersuchungen nachgewiesen werden könnten.

5.4. Gewichtsbestimmungen

Es wurden die täglichen Gewichtszunahmen der Muttertiere während der Trächtigkeit gemessen. In der dritten Gestationswoche (nach Bestrahlung) waren diese linear abhängig von der Wurfgröße. Abgesehen davon fiel auf, daß die tägliche Zunahme der Kontrollmütter deutlich größer war als die der bestrahlten Tiere. Die am 11. Tag der Trächtigkeit bestrahlten Muttertiere nahmen am wenigsten zu, während die Unterschiede zu den Kontrolltieren mit späterem Bestrahlungstermin geringer wurden.

Bei den Gewichten der Nachkommen waren die Verhältnisse genau umgekehrt. Die später bestrahlten Tiere waren leichter als die Tiere der Bestrahlungsgruppe vom 11. Tag und der Kontrollgruppe. Diese Unterschiede wurden mit zunehmendem Alter deutlicher.

Gewichtsreduzierungen nach pränataler Bestrahlung sind seit langem bekannt und schon oft untersucht worden (z.B. SSK-Bericht, 1984; Rugh et al., 1964).

Auffällig bei unseren Versuchen war, daß die tägliche Gewichtszunahme der Muttertiere während der dritten Gestationswoche bei den am 11. Tag bestrahlten Tieren am geringsten war, während bei den Jungtieren die später bestrahlten leichter waren.

Dies könnte zum einen daran liegen, daß die Gewichtszunahme der Muttertiere während der Gestation nicht sehr eng mit der Zunahme der Feten korreliert ist. Die Gewichtszunahme während der Trächtigkeit setzt sich aus den Zunahmen der Feten, der Eihäute, des Uterus, des Gesäuges und der Mutter selbst zusammen. Da diese Feststellung aber für alle Behandlungsgruppen gleichermaßen zutrifft, sind damit allein die genannten

Unterschiede kaum erklärbar. Wahrscheinlicher ist, daß zum frühen Bestrahlungszeitpunkt vorwiegend noch nicht differenziertes Gewebe getroffen wurde, das dadurch in seiner Masse und Teilungsaktivität vermindert wurde. Daraus resultierte die geringere Gewichtszunahme während der Trächtigkeit. Gerade weil diese Gewebe aber noch undifferenziert waren, konnte das Defizit kompensiert werden. Bei Bestrahlung zu späteren Zeitpunkten wurde ein größerer Anteil differenzierten Gewebes getroffen, was eine dauerhaftere Gewichtsreduzierung zur Folge hatte.

5.5. Einfluß der Dosisleistung

Im Vergleich mit der Arbeit von Maierhofer (1985), die Ratten mit der gleichen Dosis zu den gleichen Gestationszeitpunkten, allerdings mit 100-facher Dosisleistung behandelt und mittels operanter Konditionierung untersucht hatte, läßt sich keine klare Aussage bezüglich eines Dosisleistungseffektes treffen. Dies liegt vor allem daran, daß in keinem der beiden Versuchsansätze deutliche Bestrahlungseffekte auf die Lernfähigkeit pränatal exponierter Tiere nachgewiesen werden konnten.

Sobald die zusätzlichen Untersuchungen der motorischen Leistungsfähigkeit und der Gewichtsreduzierung mit einbezogen und mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen werden, kann gefolgert werden, daß durch die Reduzierung der Dosisleistung um den Faktor 100 bei einer Dosis von 0.6 Gy die beobachteten Effekte nicht geringer wurden. Dies war insofern überraschend, als bei anderen Untersuchungen die Strahleneffekte mit Reduzierung der Dosisleistung stets abnahmen (vgl. 2.1.2.3.). Martin (1971, 1977) z.B. untersuchte die

Auswirkungen verschiedener Dosen und Dosisleistungen von Röntgenstrahlung auf das fetale Rattenhirn. Er bestrahlte am 18. Gestationstag mit Dosen von 0.40, 0.80, 1.60, 2.00 und 2.40 Gy und mit Dosisleistungen von 0.01, 0.03, 0.1 und 0.47 Gy/min. Die Untersuchungsparameter waren Gewicht des Cortex und des übrigen Gehirns sowie deren DNS-, RNS- und Protein-gehalt. Die Effekte auf die genannten Kriterien waren bei den niedrigen Gesamtdosen (0.40 und 0.80 Gy) unabhängig von der Dosisleistung, während sie bei den höheren Gesamtdosen deutlich von der Dosisleistung beeinflußt waren, d.h. die höhere Dosisleistung induzierte ein geringeres Gehirngewicht.

Bei geringer Dosisleistung können Schäden bereits während der Bestrahlung behoben werden, noch bevor durch weitere "Treffer" die Schäden akkumulieren und dadurch irreparabel werden. Mit dieser Hypothese läßt sich auch erklären, warum bei geringen Gesamtdosen kein Dosisleistungseffekt beobachtet werden kann, während er bei höheren Strahlendosen regelmäßig auftritt:

Wenn die Gesamtdosis so klein ist, daß "Treffer" an der gleichen zellulären Struktur (z.B. einem DNS-Molekül) nicht so dicht liegen, wird der Einfluß der Dosisleistung immer geringer, da dann alle reparierbaren Schäden nach der Bestrahlung behoben werden (bei niedriger Dosisleistung bereits während der Bestrahlung) und der nicht reparierbare Anteil - dosisleistungsunabhängig - verbleibt. Die reparierbaren Defekte akkumulieren nicht zu einem Letalschaden, wenn die Gesamtdosis nur gering genug ist. Demnach ist die Effektivität einer Bestrahlung mit niedriger Dosisleistung gleich der einer Bestrahlung mit hoher Dosisleistung, wenn die Gesamtdosis hinreichend niedrig ist.

Dies scheint auch bei unseren Versuchen der Fall gewesen zu sein.

6. Zusammenfassung

Der Einfluß pränataler Gammabestrahlung niedriger Dosisleistung auf die instrumentelle Lernfähigkeit von Ratten wurde in Skinner-Boxen untersucht. Dazu wurden trächtige Wistar-Ratten am 11., 13. oder 16. Gestationstag mit 0.60 Gy Gammastrahlen (^{60}Co) bei einer Dosisleistung von 0.01 Gy/min bestrahlt. Als Kontrolle diente eine Gruppe scheinbestrahlter Tiere. Von den Nachkommen jeder Gruppe wurden 10 ausgewachsene Weibchen mit standardisierten Tests aus dem Bereich der operanten Konditionierung untersucht. Dabei wurden Futterbelohnungen von der Erfüllung stufenweise gesteigerter Lernanforderungen abhängig gemacht. Die Versuche wurden mittels eines Microcomputers gesteuert und die anfallenden Daten auf Disketten gespeichert. Die computergestützte Auswertung der Versuchsdaten ergab

- Leistungsdefizite innerhalb der Gruppen, die am 11. oder 16. Gestationstag bestrahlt worden waren, im Vergleich zur Kontrollgruppe. Zwischen der Gruppe, die am 13. Tag bestrahlt worden war und der Kontrollgruppe wurden keine Verhaltensunterschiede gefunden;
- die Lernleistung aller Gruppen unterlag einer circadianen Rhythmik, die durch die Bestrahlung nicht beeinflusst wurde;
- die Unterschiede in der Lernleistung zwischen Gruppen, die mit der gleichen Dosis aber einer anderen Dosisleistung bestrahlt waren waren nicht signifikant.

An den juvenilen, männlichen Wurfgeschwistern der Versuchstiere wurden die motorische Koordinationsfähigkeit und die motorische Stärke untersucht. Hier waren die Leistungen der bestrahlten

Tiere deutlich schlechter als die der Kontrolltiere,
und zwar besonders die der am 13. und 16. Tag in utero
bestrahlten Tiere.

7. Summary

Experiments on the learning ability of rats after a low dose-rate γ -irradiation at various days of gestation

A series of behavioral experiments were carried out to detect the effects of a prenatal low dose-rate gamma-irradiation on instrumental learning of rats in Skinner-Boxes. Pregnant Wistar rats were irradiated at days 11, 13 or 16 of gestation with 0.60 Gy of Co-gamma-radiation at a dose-rate of 0.01 Gy/min. Controls were sham-irradiated and tested simultaneously.

The adult female offspring was confronted with a set of standardized operant conditioning test sessions. Food reinforcement was made contingent to the fulfillment of gradually increased learning demand. The tests were micro-computer-controlled and the data stored on flexible disks.

The software-aided analysis of the experimental data revealed

- performance deficits in the groups (N = 10) irradiated at gestational days 11 or 16 with respect to the controls. No behavioral differences were found between controls and animals irradiated at day 13 of gestation.
- the pattern of operant test performance showed a circadian rhythm in all groups but was unaffected by irradiation;
- the observed performance differences between groups irradiated with the same dose but different dose-rate did not reach statistical significant levels.

Motor coordination and strength were also tested in juvenile male littermates. In these tests the

prenatally irradiated animals, particularly those irradiated at days 13 or 16 p.c., performed significantly poorer than the controls.

Schema einer Versuchskammer für Ratten
(Skinner-Box)

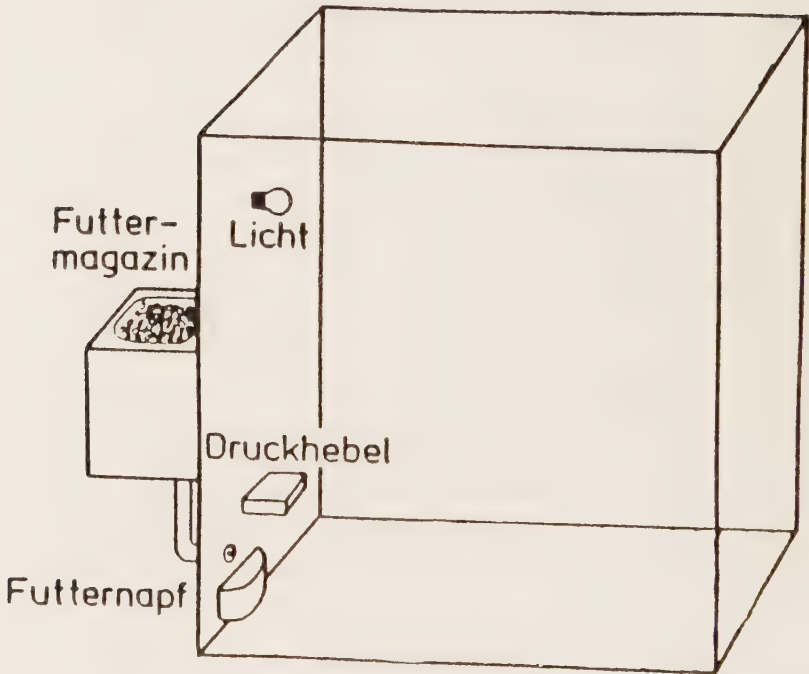


Abb. 1: Die Bestärkung der Verhaltensreaktion (Hebeldrücken) der Ratte in dem Testkäfig erfolgt durch Futterpillen (n. Angermeier, 1972).

Skinner - Boxen

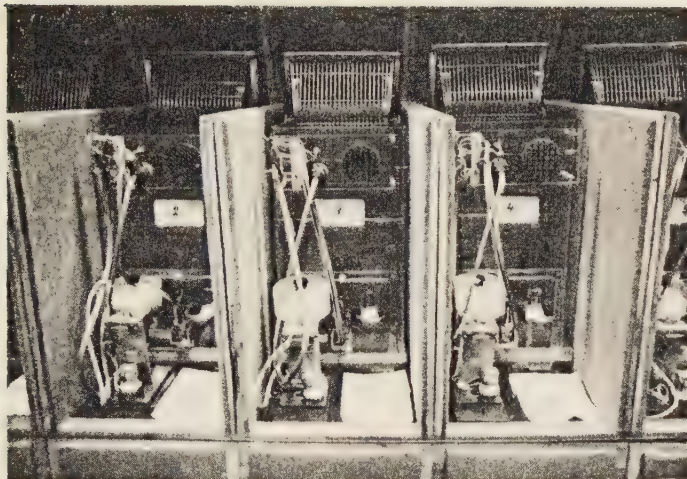


Abb. 2: Anordnung der Testkäfige mit geöffnetem Gitter im Versucherraum.

In jedem Testkäfig zu erkennen sind der Futterautomat (links), der Hebel (Mitte) und die Halterung für die Wasserflasche (rechts).

Flußdiagramm für die Testauswertung

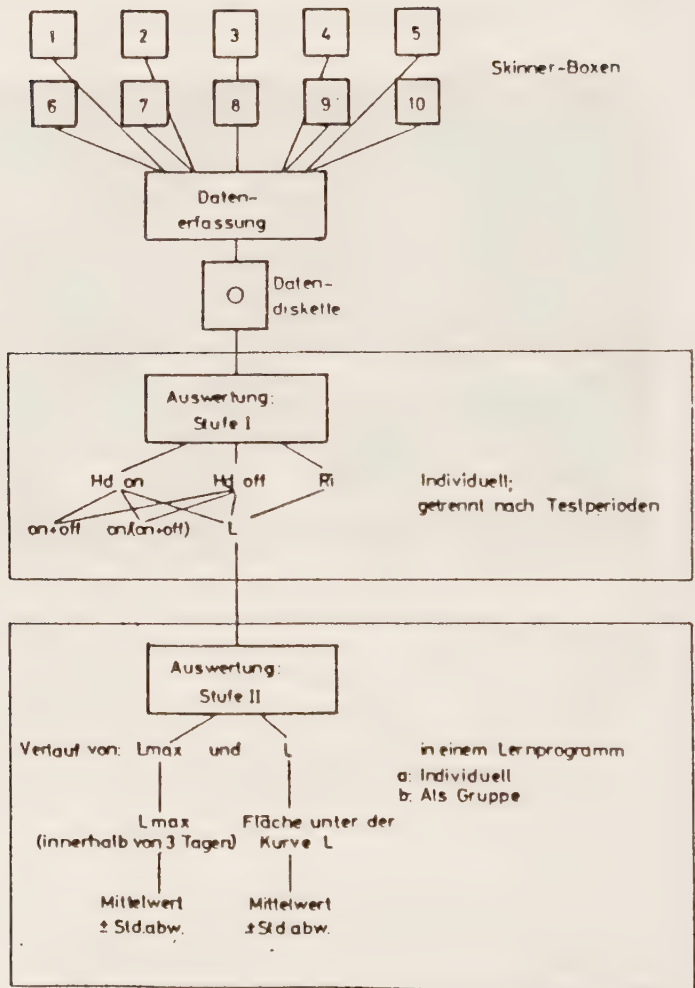
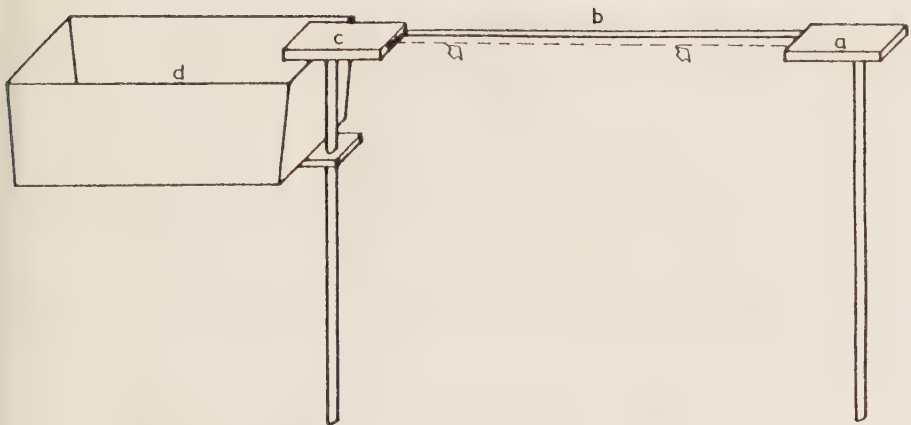


Abb. 3: Die aus den Skinnerboxen 1-10 erfaßten und auf Disketten gespeicherten Daten wurden in 2 Stufen ausgewertet:
Stufe I: Entschlüsselung der Rohdaten (Hebeldrücke während der on- und off-Phase und Belohnungen) und Ableitung von on+off, on/(on+off) und der Lernleistung für jedes Individuum und jede Testperiode.
Stufe II: Verfolgung des Verlaufs der maximalen Lernleistung (L_{max}) und der Lernleistung (L) für jedes Tier innerhalb eines Lernprogramms. Berechnung der Fläche unter der Kurve L und des jeweiligen Gruppendurchschnitts $\pm$ Standardabweichung der Fläche unter L und der maximalen Lernleistung (L_{max}).

Barrentest



- a. Startplattform
- b. Barrenholme
- c. Zielplattform
- d. Heimkäfig mit Wurfgeschwistern

Abb. 4: Die Aufgabe des Barrentests bestand darin, von der Startplattform (a) über die Barrenholme (b) zur Zielplattform (c) zu laufen, um von dort in den Heimkäfig mit den Wurfgeschwistern (d) zu gelangen. Der Abstand der Barrenholme wurde im Laufe des Versuches beginnend bei $3/4$ " stufenweise in $1/4$ Zoll-Schritten vergrößert (Pfeile; $1/4$ " $\triangleq$ 6.35 mm). Für das Ergebnis des Versuches ausschlaggebend war der Abstand der Barrenholme, bei dem das Tier scheiterte.

Circadianer Verlauf der Lernleistung

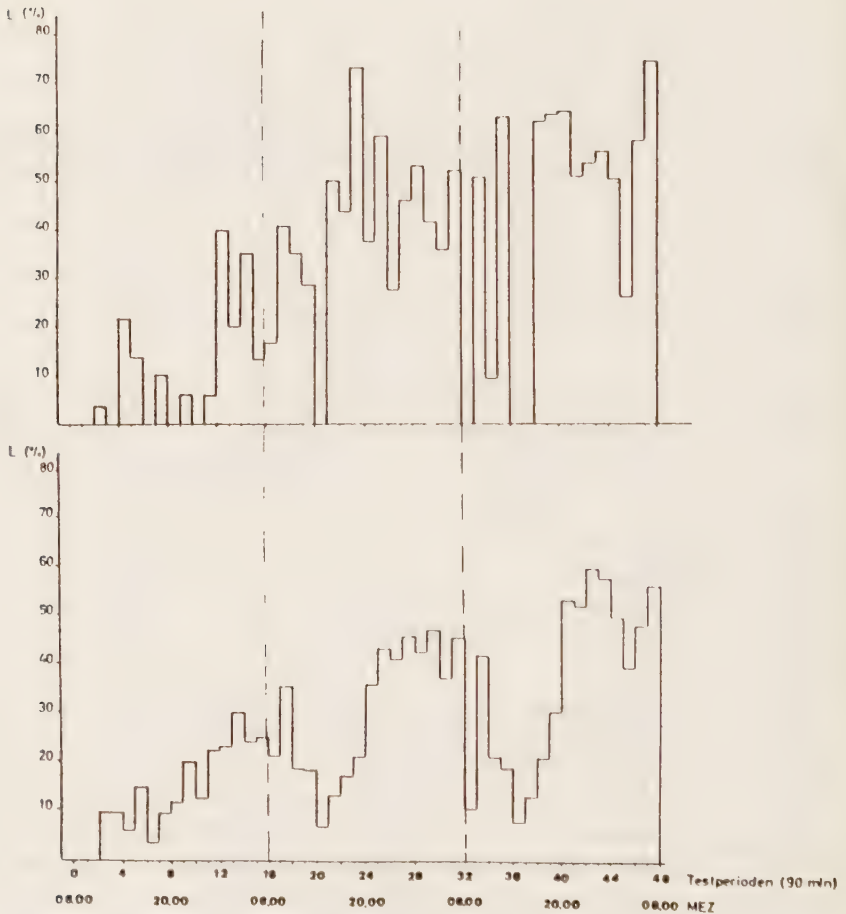


Abb. 5: Abhängigkeit der Lernleistung (L) von der Tageszeit (MEZ bzw. Testperiode à 90 min) im Testschritt DRH 2/1.

Dieses Testprogramm wurde kontinuierlich über 72 Stunden (48 Testperioden) durchgeführt. Der Verlauf der typischen Leistung eines einzelnen Tieres (Tier Nr. 42, oben) wurde in Vergleich gesetzt zu der durchschnittlichen Leistung seiner Gruppe (Kontrollgruppe, unten) (siehe Text).

Operantes Verhalten im Test DRH 4/2

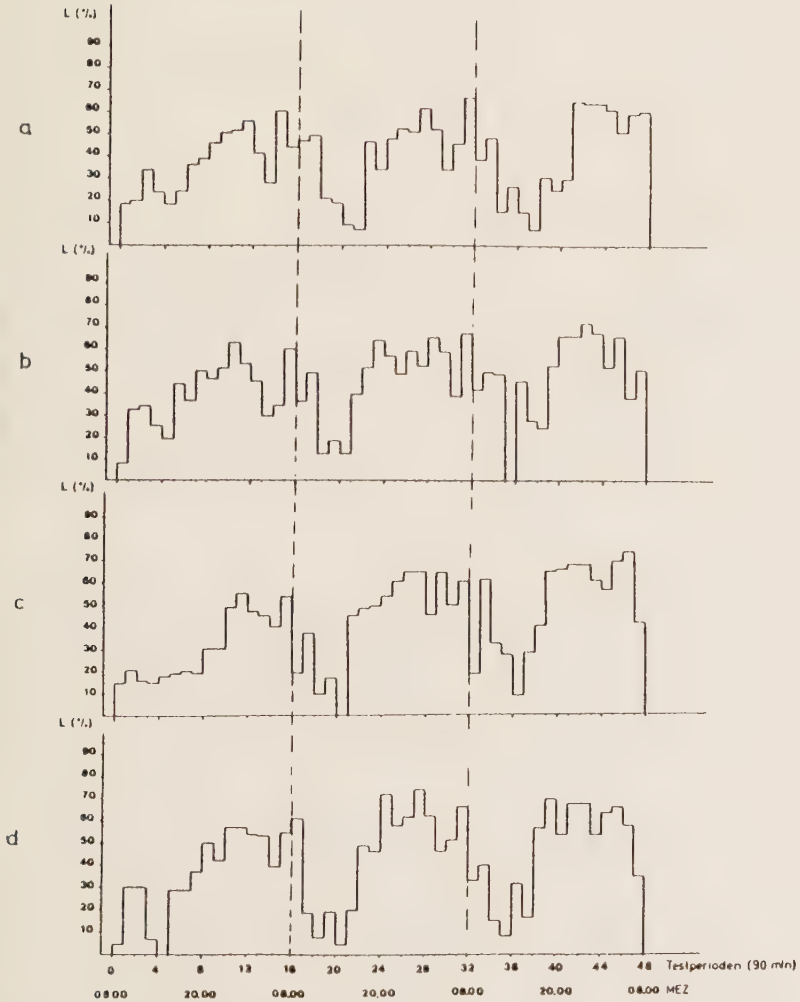


Abb. 6: Verlauf der prozentualen Lernleistung (L) für die vier Versuchsgruppen im Testprogramm DRH 4/2 (Darstellung wie Abb. 5).

- a. Behandlungsgruppe 16. Tag p.c. (n = 8)
- b. " 13. Tag p.c. (n = 10)
- c. " 11. Tag p.c. (n = 8)
- d. Kontrollgruppe (scheinbestrahlt 16. Tag p.c.) (n = 9)

Lernleistung (Gruppenvergleich)

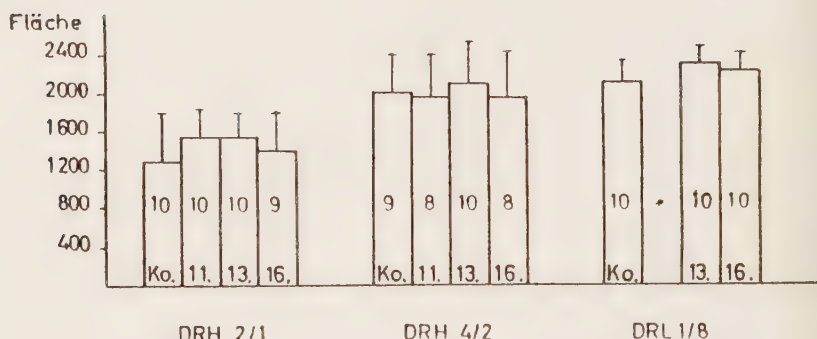


Abb. 7: Endergebnis der Auswertung nach der Lernleistung (L) für alle Testgruppen und -programme. Als Maßzahl für den Vergleich der Gruppen wurden die Fläche unter den Kurven der Lernleistung für jedes Tier (vgl. Abb. 5, oben) berechnet und daraus der Mittelwert ($\bar{x}$ Säulenhöhe) und die Standardabweichung (σ) gebildet.

Tiere, die während eines ganzen Testprogrammes (3 Tage) dauernd 0-Leistung gezeigt hatten, wurden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt. In den Säulen ist die Zahl der gewerteten Tiere (n von 10) angegeben.

- + Im Programm DRL 1/8 konnten bei der Versuchsgruppe vom 11. Tag aus technischen Gründen einige Hell-Dunkel-Perioden nicht ausgewertet werden. Deshalb fehlt dieser Wert.

Verlauf der maximalen Lernleistung (L max)

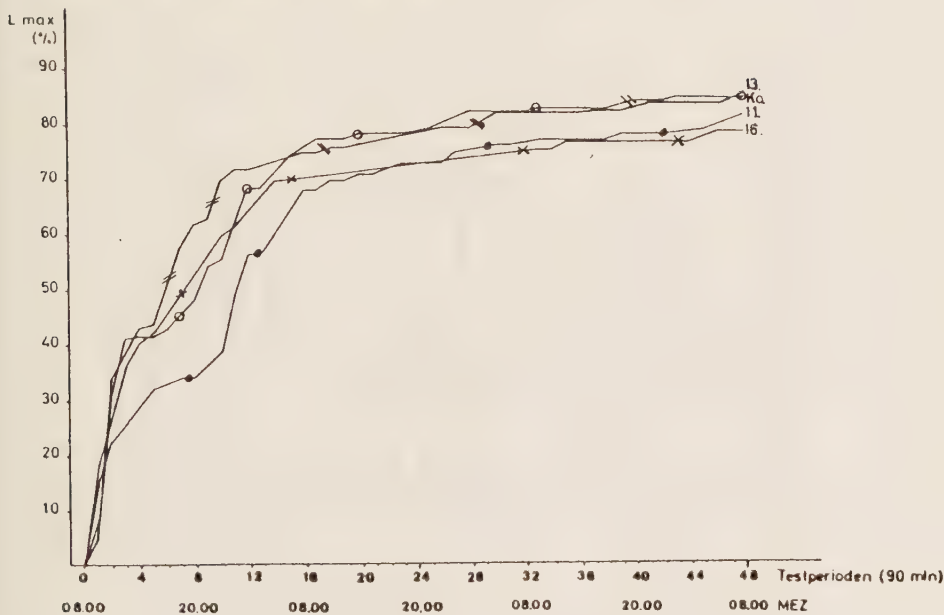


Abb. 8: Anstieg der maximalen Lernleistung (L max) im Programm DRH 4/2.

L max ist die, bis zu dem jeweiligen Zeitpunkt gezeigte, maximale Lernleistung (Rekord) eines jeden Tieres. Der Gruppendurchschnitt aus diesen Werten ist aufgetragen in Abhängigkeit von der Zeit (Uhrzeit oder Testperioden (90 min)).

Tiere, die während der Testsitzung dauernd Nulleistung gezeigt hatten (nicht konditioniert), wurden nicht gewertet. Die Kurven für die einzelnen Behandlungsgruppen errechneten sich aus den Werten von n Tieren:

Kontrolle (○) : n = 9

"11. Tag" (●) : n = 8

"13. Tag" (X) : n = 10

"16. Tag" (X) : n = 8

Maximale Lernleistung (L max)

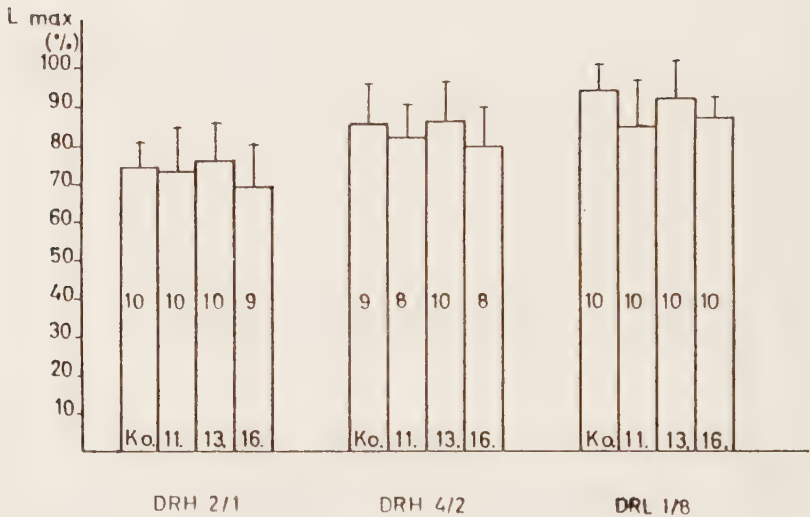


Abb. 9: Für jedes Tier wurde jeweils die beste Lernleistung in einem Testprogramm (L max) gewertet ($\pm$ Endpunkte von Abb. 8). Die Säulenhöhe entspricht dem Gruppenmittelwert aus n (Zahl in den Säulen) Tieren. Tiere, die nicht konditioniert waren (keine Belohnung), wurden nicht berücksichtigt.

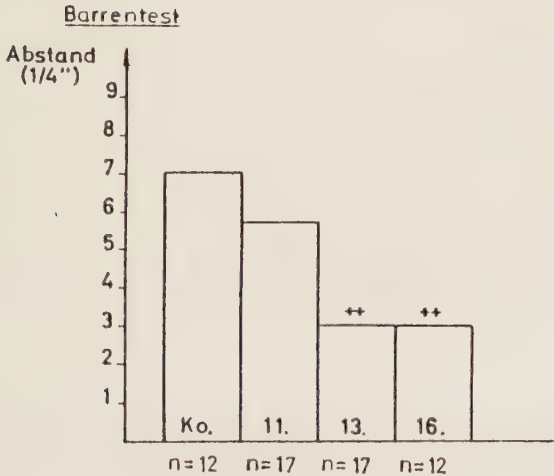


Abb. 10: Endergebnis des Barrentests. Die Aufgabe bestand darin über zwei parallele Stäbe ($\emptyset = 3 \text{ mm}$), deren Abstand voneinander allmählich vergrößert wurde, zu laufen (vgl. Abb. 4). Die Säulenhöhe gibt den mittleren Abstand in 1/4-Zoll-Schritten an, bei dem die Tiere nicht mehr in der Lage waren, fehlerfrei innerhalb von 2 min zur Zielplattform zu gelangen.

n: Zahl der getesteten Tiere

++: Unterschied zur Kontroll- und zur Behandlungsgruppe vom 11. Tag ist signifikant ($\alpha = 0.01$) (siehe 4.2).

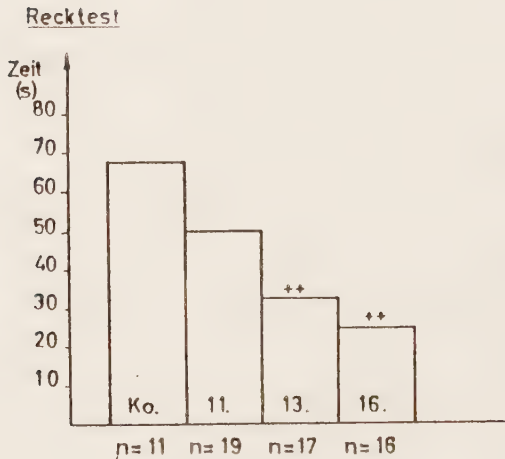


Abb. 11: Endergebnis des Recktests. Die Ratten wurden mit den Vorderpfoten an einen waagrecht befestigten Stab ($\varnothing = 6 \text{ mm}$) gehängt. Die Zeit, wie lange sie sich halten konnten, war das entscheidende Kriterium. Es wurde der bessere aus zwei aufeinanderfolgenden Versuchen gewertet.

n = Zahl der getesteten Tiere

++: Unterschied zur Kontrollgruppe ist signifikant ($\alpha = 0.01$)

Die Differenz zwischen der Behandlungsgruppe vom 11. und 16. Tag p.c. ist ebenfalls signifikant ($\alpha = 0.05$) (siehe 4.2).

Tägl. Gewichtszunahme während der Trächtigkeit

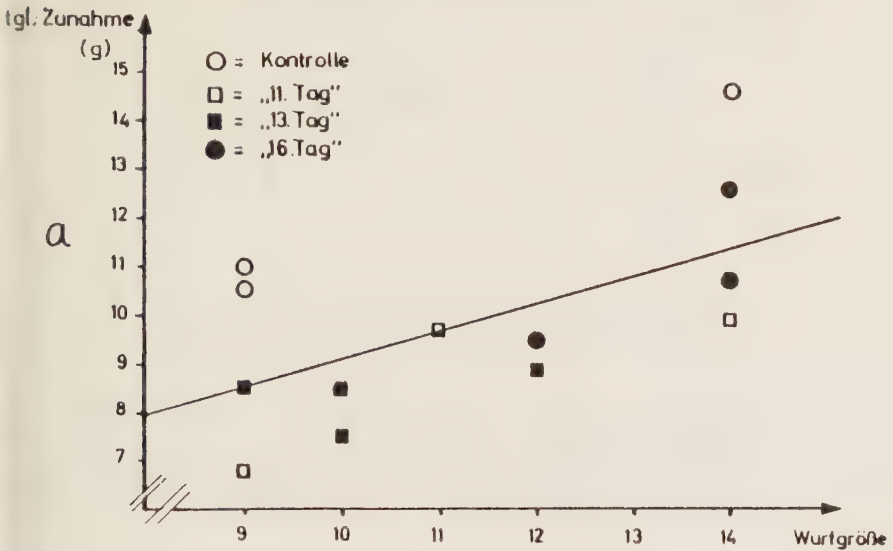


Abb. 12a: Gewichtsentwicklung der Muttertiere in der 3. Gestationswoche (nach der Bestrahlung). Eingetragen ist die tägliche Gewichtszunahme in Abhängigkeit von der Wurfgröße. Aus diesen Punkten errechnet sich die eingezeichnete Regressionsgerade

$$y = 0.56x + 3.51$$

mit einem Korrelationskoeffizienten $r = 0.58$. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von α (5 % besteht eine lineare Korrelation zwischen der täglichen Zunahme und der Wurfgröße.

Abweichung von der Regressionsgeraden (vgl. Abb. 12.a)

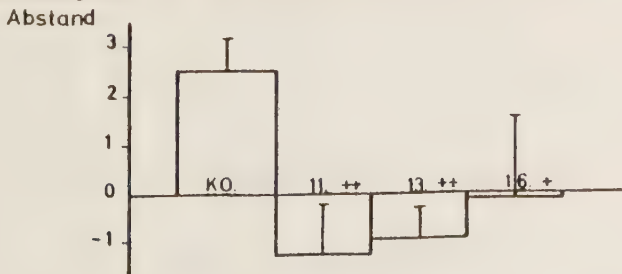


Abb. 12b: Abstand von der Regressionsgeraden (Abb. 12a).

Dargestellt sind die mittleren Abweichungen (+ oder -) der Punkte von der Regressionsgeraden für die tägliche Zunahme der Versuchstiermütter.

+: Unterschied zur Kontrollgruppe signifikant ($\alpha = 0.05$)

++: " " " " ($\alpha = 0.01$)

Wurfgewicht



Abb. 13a: Durchschnittliche Wurfgewichte (8 Junge) am 2. Tag p.p. mit Standardabweichung.
 ++ Die Wurfgewichte der Gruppe vom 16. Tag p.c. unterscheiden sich signifikant ($\alpha = 0.05$) von denen der Kontrollgruppe und der Gruppe vom 11. Tag.

Gewicht der Testtiere

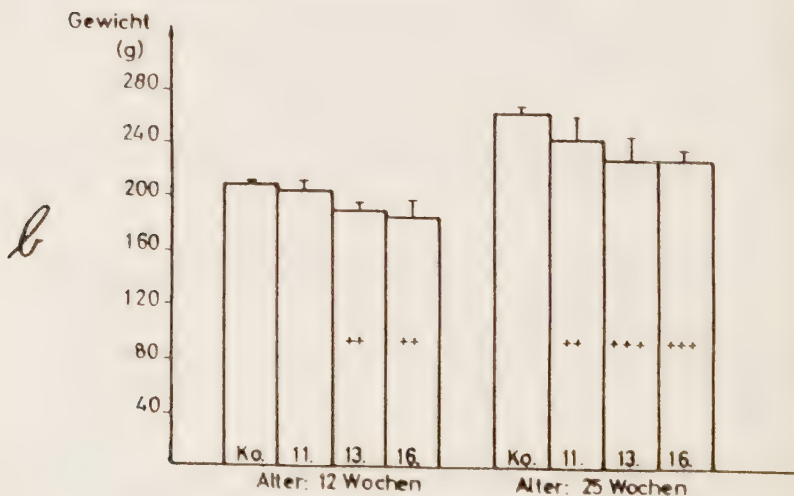


Abb. 13b: Durchschnittliches Gewicht der Testtiere (n=12) mit Standardabweichung im Alter von 12 Wochen (Versuchsbeginn) bzw. 25 Wochen (Versuchsende).
 ++: Unterschied zur Kontrollgruppe signifikant ($\alpha = 0.01$)
 +++: " " " " ($\alpha = 0.001$)

Vergleichbarkeit zweier Versuche mit operanter Konditionierung

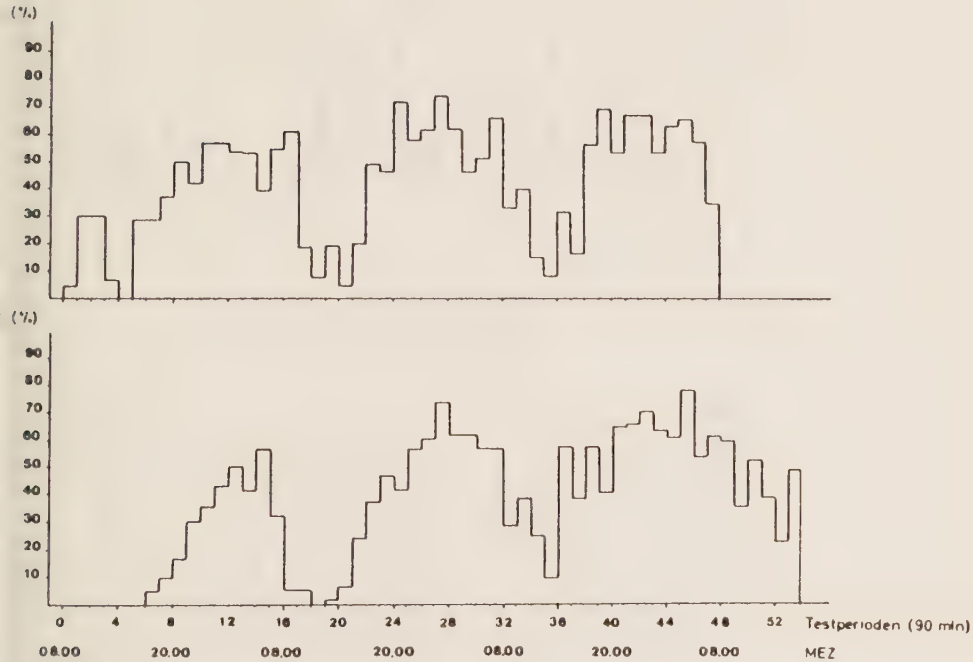


Abb. 14: Zur Überprüfung der Reproduzierbarkeit und damit der Vergleichbarkeit zweier unterschiedlicher Versuchsansätze werden zwei Verläufe der Lernleistung im Lernprogramm DRH 4/2 (vgl. Abb. 6d) dargestellt. Oben der Verlauf der Kontrollgruppe und unten derjenige der Kontrollgruppe aus den Untersuchungen von Maershofer (1985). Die Auswertung erfolgte nach der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Methode (s. 3.2.1.3).

	oben	unten
Versuchsbeginn:	08.00 Uhr	17.00 Uhr
Fläche unter L:	2022	1973
(vgl. Abb. 7)		

Lernleistung (Vergleich von Versuchen mit unterschiedlicher Dosisleistung)

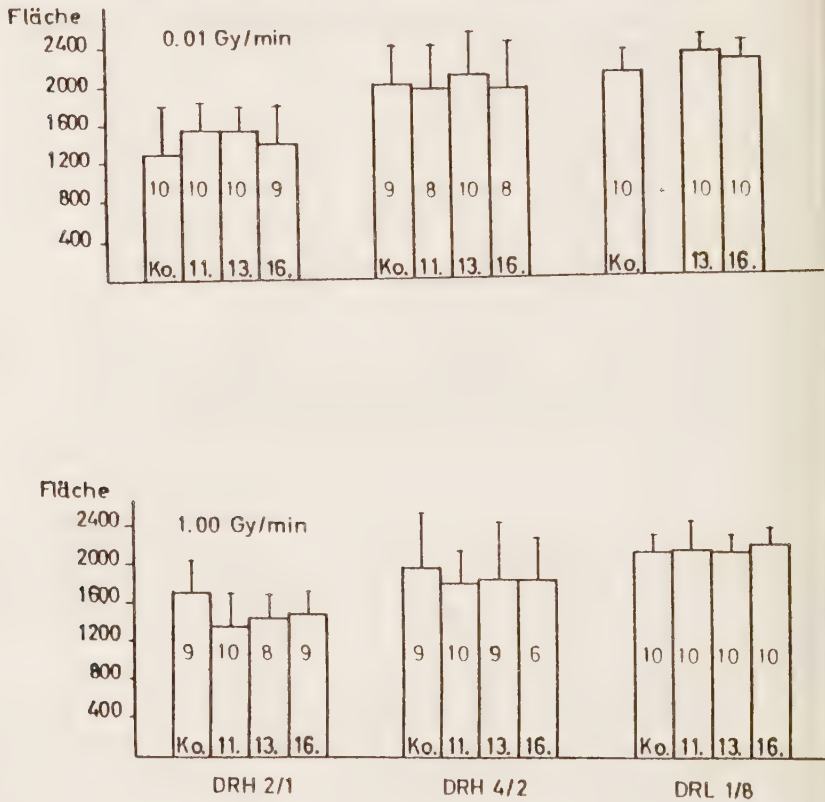


Abb. 15: Vergleich operanten Verhaltens nach Bestrahlung mit verschiedener Dosisleistung:

Oben: 0.01 Gy/min (≠ Abb. 7)

Unten: 1.00 Gy/min (nach Maershofer, 1985)

Die Höhe der Säulen entspricht der Fläche unter den Lernleistungskurven (wie z.B. in Abb. 14).

Die Zahl in den Säulen gibt an, wieviele Tiere jeweils gewertet wurden.

+ Wegen eines technischen Fehlers bei der Datenerfassung konnte dieser Wert nicht berechnet werden (vgl. Abb. 7).

Maximale Lernleistung nach Bestrahlung mit verschiedener Dosisleistung

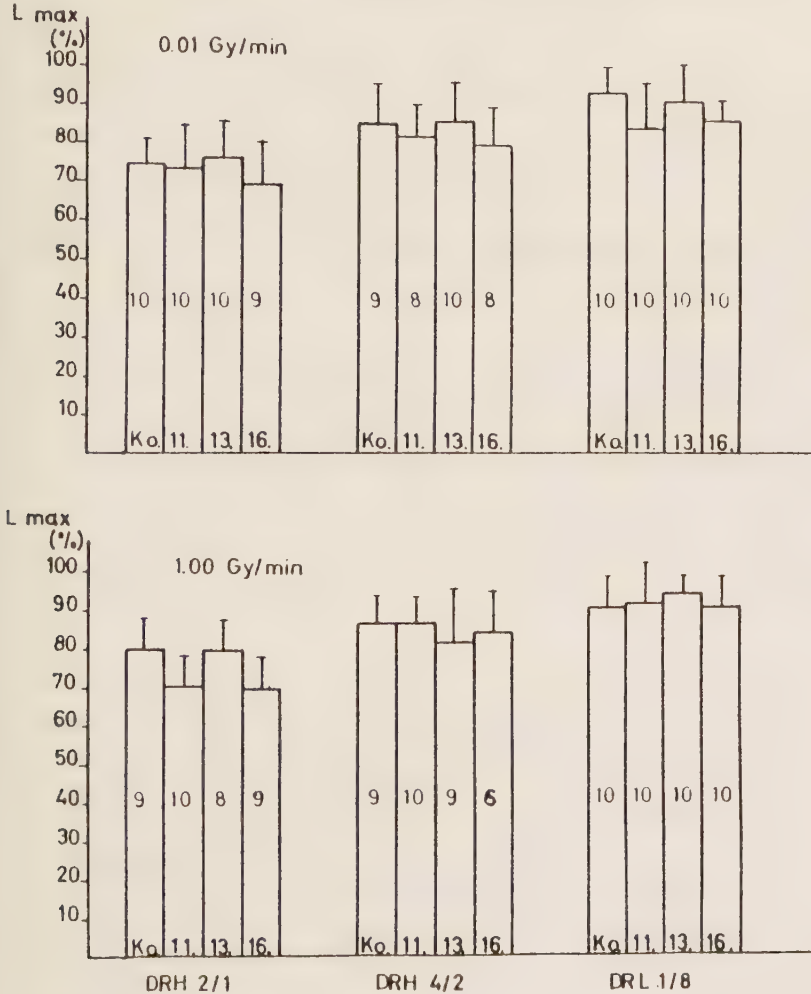


Abb. 16: Vergleich der maximalen Lernleistungen in Versuchen mit operanter Konditionierung!

Oben: Pränatale Bestrahlung mit 0.01 Gy/min (Abb. 9)

Unten: " " " 1.00 Gy/min (Daten von Maierhofer, 1985).

Die Höhe der Säulen entspricht dem Gruppenmittel der in einem Testprogramm gezeigten besten Lernleistung. Zahl in den Säulen: * Zahl der gewerteten Tiere

Zeitplan der Versuche

Zeit in Wochen:	0	Lieferung der Zuchttiere	
	1	Paarung	
	2	Bestrahlung am 11., 13. oder 16. Tag p.c.	
	3		
	4	Geburt, Wurfgrößennormierung	
	5		
	6		
	7	Absetzen	
	8	Auswahl der weibl. Versuchstiere für den Hautversuch, Kennzeichnung	
	9	Barren- und Recktest an den männl. Wurfgeschwistern	
	10		
	11		
	12		
	13		
	14		
	15		
	16		
	17	"11. Tag"	
	18	} <u>DRH 2/1</u>	"16. Tag"
	19		"13. Tag"
	20		Kontrolle
	21	"11. Tag"	
	22	} <u>DRH 4/2</u>	"16. Tag"
	23		"13. Tag"
	24		Kontrolle
	25	"11. Tag"	
	26	} <u>DRL 1/8</u>	"16. Tag"
	27		"13. Tag"
	28		Kontrolle

Tab. 1: Zeitlicher Ablauf der Versuche

Beispiel der Testauswertung nach Stufe I

1. Hell-Dunkelperiode der Testsitzung DRH 2/1

0 - 90 Tiernummer	Minuten Anzahl HD.on	Anzahl HD.off	Anzahl R1	Summe on+off	Leistung (%)	Diskrimination on/(on+off) (%)
21	15	30	3	45	13.3	33.3
22	59	63	17	122	27.8	48.3
23	56	34	11	90	24.4	62.2
24	32	17	6	49	24.4	65.3
25	46	95	17	141	24.1	32.6
26	39	50	10	89	22.4	43.8
27	4	25	1	29	6.8	13.7
28	163	28	46	191	48.1	85.3
29	90	34	22	124	35.4	72.5
30	98	64	26	162	32.0	60.4
Mittelwert	60.2	44.0	15.8	104.1	25.9	51.7
Abweichung	46.60	23.89	13.30	53.30	11.39	21.47
Mittl. Fehler	14.7	7.5	4.2	16.8	3.6	6.7

Tab. 2: Tabellarische Aufstellung der Rohdaten laut Testauswertung nach Stufe I (vgl. Abb. 3) einer Versuchstiergruppe während der ersten Hell-Dunkel-Periode des Programmes DRH 2/1.

Für die einzelnen Tiere wurden die Anzahl der Hebeldrücke (HD) während der Hell- und Dunkelphase und die Zahl der Belohnungen (Ri) erfaßt und daraus die Summe der Hebeldrücke (on+off), die Lernleistung (vgl. 3.2.1.3) und die Diskrimination (on/(on+off)) abgeleitet.

Aus diesen Werten wurden jeweils der Mittelwert, die Standardabweichung und der mittlere Fehler berechnet.

8. Literaturverzeichnis:

Aleksandrovskaia, M.M.:

Histopathological characteristics of central nervous system changes in the late periods in white rats irradiated during the period of embryogenesis.

in: Effets of ionizing radiation on the functions of the higher nervous system of progeny.

ed. by Piontkovskogo J.A.,

United States Atomic Energy Commission (AEC),
Washington, 178-190 (1961).

Altman, J., Anderson, W.J., Wright, K.A.:

Differential radiosensitivity of stationary and migratory primitive cells in the brains of infant rats. Exp. Neurol. 22, 52-74 (1968).

Ainsworth, E.J., Leong, B.F., Kendall, K., Alpen, E.L., Allbright, M.L.:

Biological effect of Neutron and Proton Irradiation, 2, IAEA. Wien (1964).

Angermeier, W.F.:

Kontrolle des Verhaltens.

Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1972).

Bornhausen, M., Müsch, H.R., Greim, H.:

Operant behavior performance changes in rats after prenatal methylmercury exposure.

Toxicol. Appl. Pharmacol. 56, 305-310 (1980).

Bornhausen, M.:

persönliche Mitteilung (1985).

Brent, R.L. :

The response of the 9 1/2-day-old-rat embryo to variations in exposure rate of 150 R X-irradiation. Radiat. Res. 45, 127-136 (1971).

Brizze, K.R., Jacobs, L.A., Kharetkho, X., Sharp, J.C. :

Quantitative histologic and behavioral studies on effects of fetal X-irradiation in developing cerebral cortex of white rat.

in: Response of the nervous system to ionizing radiation. Acad. Press, inc., New York, 27-40 (1962).

Brizze, K.R., Jacobs, L.A., Bench, C.J. :

Histologic effects of total-body X-irradiation in various dose fractionation patterns on fetal cerebral hemisphere

Radiat. Res. 31, 415-429 (1967).

D'Amato, C.J., Hicks, S.P. :

Development of the motor system: Effects of radiation on developing corticospinal neurons and locomotor function.

Exp. Neurol. 70, 1-23 (1980).

Frank, P., Faber, U., Budny, T. :

über die Auswirkungen pränataler Röntgenbestrahlung auf das Lernverhalten von Mäusen.

Diss. med. dent., Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt a.M. (1982).

Furchtgott, E., Echols, M., Openshaw, J.W. :

Maze learning in pre- and neonatally X-irradiated rats. J. Comp. Physiol. Psychol. 51, 178-180 (1958).

Furchtgott, E., Echols, M.:

Locomotor coordination following pre- and neonatal X-irradiation.

J. Comp. Physiol. Psychol. 51, 292-294 (1958).

Hall, E.J., Bedford, J.S.:

Dose-rate: its effect on the survival of HeLa cells irradiated with gamma-rays.

Radiat. Res. 22, 305-315 (1964).

Hall, E.J.:

Radiation dose-rate: A factor of importance in radiobiology and radiotherapy.

Br. J. Radiol. 45, 81-97 (1972).

Hicks, S.P.:

Developmental malformations produced by radiation.

Am. J. Roentgenol. Radiat. Ther. Nucl. Med. 63, 272-293 (1953).

Hicks, S.P., D'Amato, C.J.:

Low dose radiation of the developing brain.

Science 141, 903-904 (1963).

Hicks, S.P., D'Amato, C.J.:

Development of the motor system: Effects of radiation on developing corticospinal neurons and locomotor function.

Exp. Neurol. 70, 1-23 (1980a).

Hicks, S.P., D'Amato, C.J.:

Development of the motor system: Hopping rats produced by prenatal irradiation.

Exp. Neurol. 70, 24-39 (1980b).

Hicks, S.P., D'Amato, C.J., Lowe, J. :
The development of the mammalian nervous system.
J. Comp. Neurol. 113, 435-469 (1959).

Hopewell, J.W., Cavanagh, J.B. :
Effects of X-irradiation on the mitotic activity of the
subependymal plate of rats.
Br. J. Radiol. 45, 461-465 (1972).

Jensh, R.P. :
Behavioral testing procedures: a review. In:
Johnson, E.M., Kochhar, D.M., eds.
Handbook of experimental pharmacology 65,
Springer, Berlin, 171-206 (1983).

Jensh, R.P. :
Ionizing radiation and the conceptus: Neurophysiologic
effects of prenatal X-radiation on offspring
Ann. Clin. Lab. Sci. 13, 185-194 (1985).

Kaplan, S.J., Rugh, R., White, R.K. :
The behavior of 100 day old male rats resulting from
fetal X-irradiation.
Atompraxis 9, 11-16 (1963).

Kövecses, M., Unger, E. :
Histological effects of low-dose-rate gamma-
irradiation.
Strahlentherapie 158, 50-54 (1982).

Konermann, G., Metzger, B. :
Neuronal maturation defects in the brain of mice
following X-irradiation during fetogenesis.
Radiat. Environ. Biophys. 17, 317 (1980).

Konermann, G., Schwald, J.:

The formation of tigroid substance during postnatal maturation of the brain of mice after pre- and perinatal X-irradiation.

Radiat. Environ. Biophys. 18, 197-220 (1980).

Lamprecht, J.:

Verhalten

Herder, Freiburg, Basel, Wien, 3. Aufl., (1972).

Latties, V.G.:

How operant conditioning can contribute to behavioral toxicology.

Environ. Health Persp. 26, 29-35 (1978).

Ling, C.C., Spiro, I.J., Stickler, R.:

Dose-rate effect between 1 and 10 Gy/min in mammalian cell culture.

Brit. J. Radiol. 57, 723-728 (1984).

Maiershofer, I.:

Instrumentelle Lernfähigkeit von Ratten nach pränataler Exposition mit ionisierenden Strahlen an verschiedenen Gestationstagen.

Diss. med. vet., München (1985).

Martin, P.G.:

Effect of exposure and exposure-rate (gamma-radiation) on the brain of the prenatal rat.

Int. J. Radiat. Biol. 20, 547-555 (1971).

Martin, P.G.:

Response of the developing rat brain to varying doses and dose-rates of gamma-radiation

Growth 41, 41-49 (1977).

Michel, G. :

Kompendium der Embryologie der Haustiere

Gustav Fischer, Stuttgart - New York (1977).

Morriss-Kay, G.M. :

Growth and development of pattern in the cranial neural epithelium of rat embryos during neurulation.

J. Embryol. Exp. Morph. 65, 223-241 (1981).

NCTR/FDA Studie (National Center for Toxicological Research / Food and Drug Administration) :

Interlaboratory comparison of standardized methods in a behavioral teratology protocol.

Department of Health Education and Welfare, Jefferson (1980).

Norton, S. :

Is behavior or morphology a more sensitive indicator of central nervous system toxicity?

Environ. Health Persp. 26, 21-27 (1978).

Pizzarello, D.J., :

Radiation biology.

CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida (1982).

Ramm, B., Hofmann, G. :

Biomathematik und medizinische Statistik.

Ferdinand Enke, Stuttgart (1982).

Rugh, R., Duhamel, L., Osborne, A.W., Varma, A. :

Persistent stunting following X-irradiation of the fetus.

Am. J. Anat. 115, 185-198 (1964).

SSK-Bericht (Empfehlungen der Strahlenschutzkommission)
Strahlenrisiko während der pränatalen Entwicklung des
Menschen.

Bundesminister des Inneren, Bonn (1984).

Tamaki, Y., Inouye, M.:

Brightness discrimination learning in a Skinner box in
prenatally X-irradiated rats.

Physiol. Behav. 16, 343-348 (1976).

Tempel, K.:

Radiologie für Veterinärmediziner.

Ferdinand Enke, Stuttgart (1983).

Thompson, W.R.:

Influence of prenatal maternal anxiety on emotionality
in young rats.

Science 125, 698-699 (1957).

Tarpy, R.M.:

Lernen.

Springer, Berlin - Heidelberg, New York (1979).

Walker, S., Furchtgott, E.:

Effects of prenatal X-irradiation on the acquisition,
extinction and discrimination of a classically
conditioned response.

Radiat. Res. 42, 120-128 (1970).

Wenboff, J., Goodman, I., Havlena, J., Sikov, M.R.:

Effects of prenatal X-irradiation on motor performance
in the rat.

Am. J. Physiol. 201, 703-706 (1961).

Werboff, J., Havlena, J., Sikov, M.R. :

Behavioral effects of small doses of acute X-irradiation

Atompraxis 9, 103-105 (1963).

Wolsky, A. :

The effect of radiations on developmental processes
in: Pizzarello, D.J., ed.

Radiation biology

CRC-press, Boca Raton, Florida, 149-192 (1982).

Danksagung

In Zusammenhang mit der Erstellung dieser Arbeit möchte ich mich besonders bedanken bei:

- Herrn Dr. med. M. Bornhausen für die Überlassung des Themas und die unmittelbare Betreuung der Arbeit. Seine jederzeit gewährte Hilfe, seine wertvollen Ratschläge und Anregungen und die fruchtbaren Diskussionen mit ihm über das Thema trugen wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit bei.
- Herrn Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. U. Hagen, für die freundliche Aufnahme in seiner Abteilung, in der die Arbeit durchgeführt wurde.
- Herrn Prof. Dr. med. vet. K. Tempel, für die Vermittlung und die Betreuung und Vertretung der Arbeit an der Tierärztlichen Fakultät.
- Frau B. Semder (vet.-med.-techn. Assistentin) und Frä. M. Zengerle (Biologielaborantin), die durch ihre Hilfsbereitschaft und ihr freundliches Wesen für ein angenehmes Arbeitsklima sorgten.
- H. Klug und Th. Mattern, die ebenfalls ihre Dissertationen in der Abteilung durchführten; ihre Vorschläge und Hilfen waren wertvoll.

Lebenslauf:

Bernhard Seitz

geb. am 20. Oktober 1956
in Hamberg

Eltern

Josef Seitz, Landwirt
Rita Seitz, geb. Albrecht,
Bäuerin

Schulbildung

Eintritt in die Volks-
schule Hamberg, 1963
übertritt in die staatl.
Realschule Parsberg 1969
Mittlere Reife 1973
übertritt ins Goethe-
Gymnasium Regensburg 1973
Abitur 1977

Wehrdienst

1.6.1977 - 30.9.1978

Hochschule

Studium der Tiermedizin
von 1978 - 1983 an der
Ludwig-Maximilians
Universität, München

Tierärztliches Staats-
examen: 11. November 1983

Eheschließung

am 28.4.1984 mit
Gertraud Ferstl



